Orsay
n° ordre : 2161

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR 3ème CYCLE

SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

PAR

Axelle HIBON de GOURNAY

Sujet de la thèse:

Formation de liaison Carbone-Carbone par catalyse asymétrique à l'aide de bases organiques ou de complexes du palladium.

SOUTENUE LE 21 DÉCEMBRE 1976, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. H. KAGAN — PRÉSIDENT

Y. CHAUVIN
A. GAUDEMER
J.C. FIAUD
— EXAMINATEURS

Orsay

n° ordre : 2161

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR 3me CYCLE

SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

PAR

Axelle HIBON de GOURNAY

Sujet de la thèse:

Formation de liaison Carbone-Carbone par catalyse asymétrique à l'aide de bases organiques ou de complexes du palladium.

SOUTENUE LE 21 DÉCEMBRE 1976, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. H. KAGAN — PRÉSIDENT

Y. CHAUVIN
A. GAUDEMER
J.C. FIAUD
— EXAMINATEURS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

à mes parents,

" La Science n'est pas seulement une connaissance, c'est aussi une éducation ".

(E. Boutroux)

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Synthèse Asymétrique de la Faculté d'Orsay. Je remercie respectueusement Monsieur le Professeur KAGAN de m'avoir accueillie dans son Laboratoire et de m'avoir proposé ce thème de recherche que je n'aurais pu mener à bien sans ses fructueux conseils.

Cette thèse a été dirigée par Monsieur le Professeur Kagan , sous la responsabilité de Monsieur J.C. Fiaud , Chargé de recherche au C.N.R.S. Je suis heureuse de pouvoir exprimer à celui-ci ma profonde gratitude pour tous les conseils qu'il m'a donnés, les discussions qu'il a fait naitre, la compréhension avec laquelle il m'a guidée et m'a fait profiter de sa compétence.

Messieurs les Professeurs Kagan et Gaudemer, et Monsieur le Docteur Chauvin ont accepté de faire partie du jury de cette thèse : qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Je remercie vivement tous mes camarades de laboratoire; l'atmosphère sympathique et la libre discussion qui y règnent m'ont été très précieuses.

Je n'oublierai pas tous ceux qui ont contribué à la réalisation matérielle de cette thèse, et les remercie de toute l'aide qu'ils m'ont apportée.

Enfin, j'adresse mes remerciements à la Société Roussel-Uclaf qui m'a fait don d'échantillons de méthyl-2 cyclopentane dione-1,3 , et la Compagnie des Métaux Précieux pour un prêt de chlorure de Palladium.

S O M M A I R E

	Page
INTRODUCTION	1
PREMIER CHAPITRE : Aldolisation asymétrique catalysée par la (-) Proline	4
I Préparation de la tricétone de départ	6
II Cyclisation asymétrique catalysée par une amine chirale	6
III Etude du rôle catalytique de la L(-) Proline	14
IV Hypothèses sur le mécanisme d'action de la L(-) Proline	20
DEUXIEME CHAPITRE : Sélectivité dans l'allylation catalytique de composés di-carbonylés non-prochiraux	26
I Synthèse des complexes du Palladium utilisés	27
II Réactivité des complexes de Palladium (II) vis-à-vis de substrats à deux hydrogènes mobiles	30
TROISIEME CHAPITRE : Allylation de l'acétyl-2 cyclohexanone de façon catalytique et asymétrique par des complexes du Palladium	35
I Réactions connues de formation asymétrique de liaison C-C mettant en jeu des complexes organométalliques chiraux	35
II Réaction d'alkylation de l'acétyl-2 cyclohexanone par des réactifs allyliques, catalysée par des complexes du Palladium	41
QUATRIEME CHAPITRE : Elaboration d'un mécanisme catalytique d'allylation en présence de complexes du Palladium	59
I Modèles d'allylation présentés dans la littérature	60
II Informations apportées par nos résultats expérimentaux et mécanisme d'allylation élaboré à leur lumière	62
CONCLUSION	71
PARTIE EXPERIMENTALE	72
BIBLIOGRAPHIE	96

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548120_0009

INTRODUCTION

"La nature nous pousse à avoir un esprit ambitieux ... qui voudrait bien comprendre la merveilleuse architecture du monde".

Christophe Marlowe.

Deux procédés permettent l'obtention de produits optiquement actifs (1) : effectuer la synthèse du composé racémique, puis son dédoublement et réaliser la synthèse asymétrique, c'est-à-dire créer, sous l'influence d'un élément inducteur chiral, un nouveau centre asymétrique à partir d'un substrat prochiral. La création de ce nouveau centre requiert l'existence d'au moins un élément de chiralité parmi les composants du système réactionnel. Cet élément peut être situé dans le substrat, le réactif, le solvant ou le catalyseur.

Le sujet de notre travail a été défini à partir de deux options, l'une concernant le choix du type de réaction effectuée et l'autre la situation de l'élément inducteur.

La synthèse asymétrique transforme un substrat prochiral en produit chiral. Beaucoup de réactions de synthèse asymétrique sont des réductions et des hydrogénations où l'atome de carbone asymétrique est créé par l'introduction d'un atome d'hydrogène sur un composé insaturé, en formant une liaison C-H. Nous avons souhaité construire un composé chiral par formation d'une

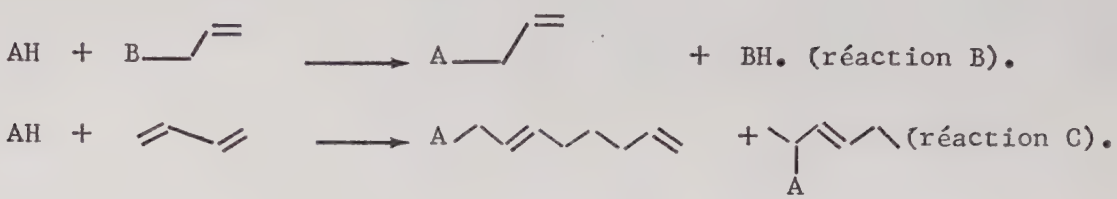
liaison C-C. Nous avons recherché des réactions catalysées où l'induction asymétrique est assurée par le catalyseur, celui-ci pouvant être un composé organique ou un complexe organométallique.

Nous avons d'abord repris l'étude de l'aldolisation des tricétones de type 1 catalysée par des amines ou amino-acides optiquement actifs, pour préparer des structures chirales 2, précurseurs de cycles C et D de stéroïdes (2,3).

1 2

Nous avons ensuite souhaité développer une réaction de synthèse asymétrique catalysée par un complexe organométallique. L'étude d'une telle réaction peut être envisagée de deux manières : par la mise au point d'une nouvelle réaction - voie la plus difficile - ou par la transformation des conditions d'une synthèse décrite en introduisant dans le système catalytique un élément chiral. Cette dernière voie fut presque constamment adoptée. Ainsi, après la description par Wilkinson (4) de l'activité des catalyseurs complexes de rhodium dans les hydrogénations d'oléfines et la préparation par Horner de phosphines chirales (5), se sont développées des études concernant les hydrogénations asymétriques par des complexes chiraux . De même, les réactions de codimérisation d'éthyléniques catalysées par les complexes chiraux du nickel (7) suivirent les travaux de Wilke sur la polymérisation des oléfines (8).

Nous avons sélectionné deux réactions catalytiques susceptibles d'être directement appliquées à la synthèse asymétrique par formation de liaison C-C : la réaction d'allylation de composés à hydrogène actifs (9) (réaction B) et la réaction de télomérisation du butadiène avec les composés à méthylènes activés (10) (réaction C).



Ces réactions ont été décrites avec les mêmes systèmes catalytiques.

Nous adopterons le plan suivant pour l'exposé de notre travail :

- Exposer les résultats concernant l'adolisation asymétrique catalysée par la (-)-Proline.
- Evoquer les complexes catalytiques du palladium que nous avons utilisés et commenter leur réactivité vis-à-vis des substrats à deux hydrogènes mobiles.
- Etudier les différents facteurs dont nous avons décelé l'influence dans l'alkylation asymétrique d'un substrat possédant un seul hydrogène mobile (l'acétyl-2 cyclohexanone).
- Présenter l'élaboration d'un mécanisme réactionnel pour l'allylation, qui soit en accord avec la plupart des résultats expérimentaux.

P R E M I E R C H A P I T R E

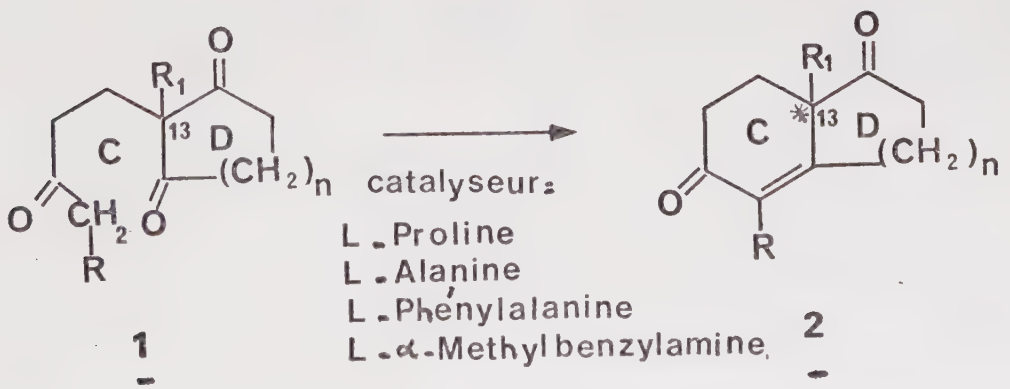
Aldolisation asymétrique catalysée par la (-)proline.

"On fait de la Science avec des faits, comme on fait une maison avec des pierres ; mais une accumulation de faits n'est pas plus une science qu'un tas de pierres n'est une maison" .

(Poincaré.)

Nous nous étions fixé comme objectif l'étude de la formation asymétrique d'une liaison C-C au moyen de catalyseurs organiques optiquement actifs.

Nous avons repris un travail effectué par EDER, SAUER et WIECHERT (2), concernant une nouvelle méthode de cyclisation de tricétones 1 par catalyse asymétrique, qui autorise la synthèse de composés optiquement actifs du type 2, pouvant servir de matériau de départ (cycles C et D) dans la synthèse totale des stéroïdes.



1 — 2

n = 1,2.
R = Me,Et,n-but
R_1 = Me,Et,n-but

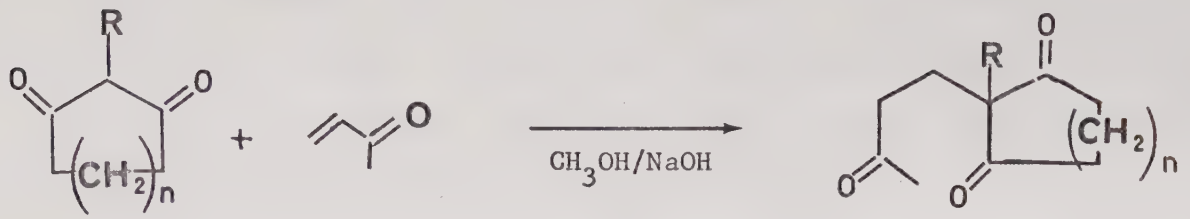
L'obtention des composés 2 optiquement actifs était jusqu'ici réalisée soit par transformation microbiologique d'un des antipodes (11) soit par dédoublement du racémate (12,13). On ne peut donc, dans chacun des cas, espérer au mieux qu'un rendement de 50% en produit optiquement pur, l'autre antipode demeurant inutilisé. WIECHERT et al. ont essayé de réaliser la synthèse asymétrique de l'ène-dione 2. La tricétone 1 contient, en effet, un centre prochiral au niveau du carbone en 13 (numérotation des stéroïdes), que l'on devrait pouvoir utiliser pour préparer l'ène-dione bicyclique chirale 2 de façon plus économique et plus plus rapide. Effectivement ces auteurs ont réussi à créer une induction asymétrique au niveau du carbone en 13 lors de la cyclisation de la structure C de 1 ; ils ont utilisé, comme entité chirale, tout d'abord des amines primaires ou secondaires optiquement actives, qui ont une action très efficace en présence d'un acide organique ou inorganique en milieu aqueux, puis des acides aminés naturels, qui se sont révélés encore plus efficaces (2).

Cependant, les quantités de catalyseur utilisées sont importantes (1/2 mole par rapport au substrat) et le catalyseur n'est pas récupéré. Notre projet s'énonce en deux points : tenter d'améliorer le rendement chimique et surtout le rendement optique de la réaction, par l'utilisation des meilleures conditions opératoires possibles, tendre vers une réaction véritablement catalytique, en opérant avec une concentration de catalyseur faible par rapport aux réactifs mais récupérable en fin d'expérience.

I - Préparation de la tricétone de départ.

La méthode consiste à additionner la méthyl-vinyl cétone sur la méthyl-2 cyclohexane dione 1,3 suivant une condensation de type Michaël.

Parmi les méthodes proposées par la littérature(14,15,16)nous avons préféré la méthode de Whitehurst(14)qui effectue la condensation en présence de méthylate de sodium.



3 1

R = H, CH_3

a) n = 2, R = H ;
b) n = 2, R = CH_3 ;
c) n = 1, R = H ;

Le rendement obtenu par cette méthode est bon avec la méthyl-2 cyclohexanedione 1,3 (95%), médiocre avec la triméthyl-2,5,5 cyclohexanedione-1,3 (45%) et faible avec la méthyl-2 cyclopentadione-1,3 (30%). Les triones 1 sont instables thermiquement ; elles se cyclisent en ènones 2 par chauffage ; en outre, 1c subit aisément une réaction de rétro-Michaël en milieu basique. Ces observations nous ont fait préférer la trione 1b comme matériau d'étude.

II - Cyclisation asymétrique catalysée par une amine chirale.

Wiechert indique que le taux d'induction asymétrique dépend fortement des conditions de réaction. Nous avons cherché à lier les variations de différents paramètres (température, nature du solvant et du catalyseur, rapport

des concentrations catalyseur/substrat) à l'efficacité de la synthèse asymétrique.

1) Les rendements chimiques et optiques varient en sens inverse, sous l'effet de l'augmentation de la température de réaction.

Les manipulations effectuées pour la purification de la tricétone ont indiqué l'existence d'une réaction thermique de cyclisation. Le tracé des courbes de la figure 1 a permis de préciser l'évolution de la réaction avec ou sans catalyseur, et le tableau I indique les variations des rendements chimiques et optiques à diverses températures.

Tableau 1

Influence de la température sur la réaction 1→(+)2 a)

t°	Rendement Chimique (%) en 2	Rendement optique (%) en 2 b)
50	54	61
75	61	57
90	68	48

a) concentrations initiales (1) = 0,32M, (L-proline)= 0,16M. Solvant $HClO_4$ N/CH_3CN (1 : 9); temps de réaction: 16 heures.

b) $[\alpha]_D^{25}$ mesurés dans le benzène avec c = 1.

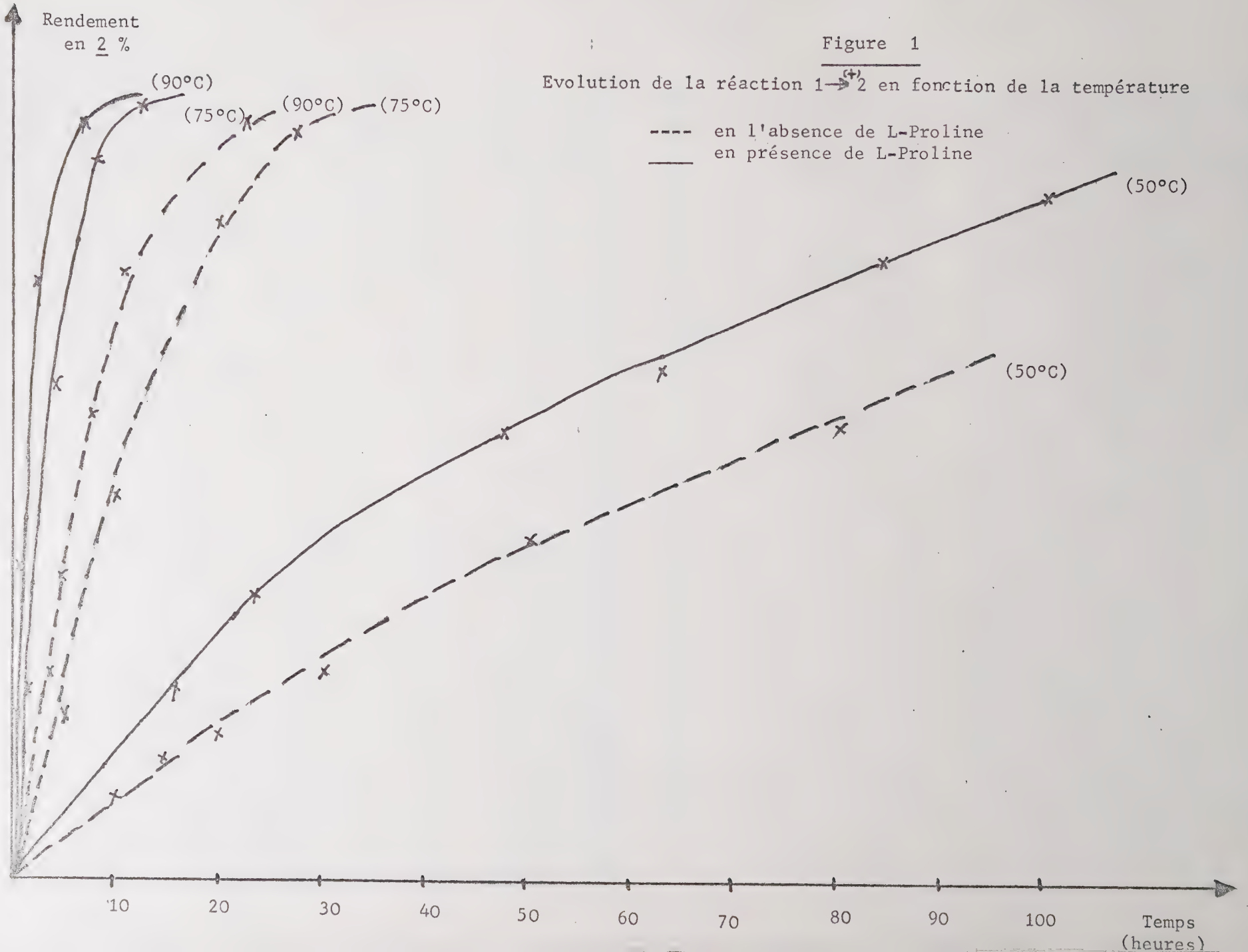


Figure 1

Evolution de la réaction 1 $\xrightarrow{(+)}$ 2 en fonction de la température

---- en l'absence de L-Proline
____ en présence de L-Proline

Plus la température est élevée , meilleur est le rendement chimique ; par contre, le rendement optique diminue.

Ces observations et l'examen des courbes de la figure 1 confirment la coexistence de deux mécanismes réactionnels autorisant la cyclisation : une voie thermique ne nécessitant pas la présence d'un catalyseur, et une voie catalytique, où la quantité de catalyseur n'influence que la vitesse de réaction et probablement pas l'induction asymétrique.

2) Influence du solvant.

La nature du solvant a une influence considérable sur la vitesse de réaction et l'induction asymétrique.

T a b l e a u 2

Réaction 1 → (+) 2 catalysée par la L-proline dans différents solvants. a)

Solvant	Rendement chimique (%)	Rendement optique % en 2 b)
CH_3COOH	10	7
$HClO_4N/CH_3CN$ (1 : 9)	61	57
$CH_3\ CN$	10	0
$C_2H_5\ OH$	40	26

a) concentrations initiales (1) 0,25M ; (L-proline) = 0,16M.
16 heures de réaction à 75°C.

b) $(\alpha)_D^{25}$ mesurés dans le benzène avec c = 1.

La proline est très peu soluble dans l'acétonitrile, ce qui explique l'absence de réaction catalysée (seule demeure la réaction thermique). L'addition d'un acide minéral permet de promouvoir la réaction catalytique, probablement par solubilisation du catalyseur. Le rendement chimique redevient acceptable avec l'utilisation d'un meilleur solvant de la proline, par exemple l'éthanol, mais l'induction asymétrique est faible.

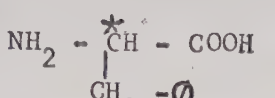
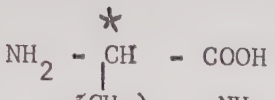
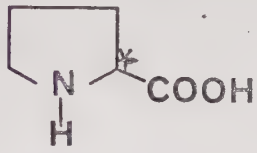
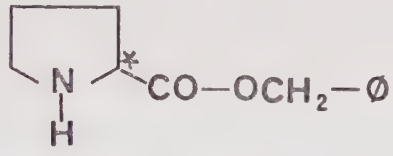
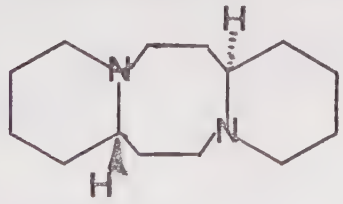
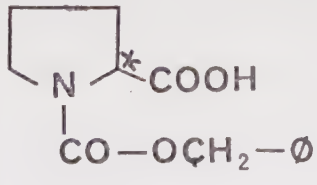
Dans la suite des essais, nous avons utilisé, comme solvant, le mélange composite CH_3CN : $HClO_4N$ (9 : 1) qui conduit à des rendements chimiques et optiques satisfaisants.

3) Les catalyseurs les plus efficaces sont les amines secondaires.

Pour qu'une substance puisse catalyser de façon asymétrique la cyclisation de la trione 1, deux conditions sont nécessaires : la présence d'une fonction amine, et celle d'un centre d'asymétrie dans le catalyseur. Les résultats que nous avons obtenus par utilisation d'amines optiquement actives et d'acides aminés sont réunis dans le tableau 3 ;

Tableau 3

Réaction 1 ⟶ (+) 2 sous l'influence de différents catalyseurs. a)

	Catalyseur	Rendement chimique (%)	Rendement optique b) (%) en (+) 2
amines primaires	 L-phényl alanine	40	50
amines primaires	 L-lysine	50	17 c)
amines secondaires	 L-proline	61	57
amines secondaires	 ester benzylique de la L-proline	55	20
amines tertiaires	 Spartéine	0	
amines tertiaires	 carbobenzoxy-(L)-Proline	0	

a) concentrations initiales : (1) = 0,12 Moles, (catalyseur) = 0,06 Moles. Solvant : $HClO_4$ N/CH_3 CN (1 : 9).

b) $[\alpha]_D^{25}$ mesurés dans benzène avec c = 1

c) C'est (-)-2 qui est obtenue.

La réaction d'aldolisation n'a pas lieu avec des amines tertiaires. La méthyl-2-cyclohexanedione-1,3, recueillie à l'issue des réactions avec ces amines, provient sans doute d'une réaction de rétro-Michaël que l'on peut expliquer par la trop forte basicité de l'amine.

Pour les amines primaires, le sens de l'induction asymétrique est inversé lorsque l'on passe de la L-lysine à la L-phénylalanine. Ce résultat n'est pas en accord avec les observations de Wiechert (qui indique que les amino-acides de configuration S induisent la formation de l'énone de configuration S). Une explication serait que le groupement aminé ω participe à la réaction et induise la formation de l'autre énantiomère.

Parmi les amines secondaires, la substitution de la fonction acide de la L-proline par un groupe ester entraîne une diminution du rendement optique, indiquant une participation de la fonction acide à l'induction asymétrique. Le meilleur résultat étant obtenu avec la L-proline, c'est avec cet amino-acide que nous avons continué nos essais.

4) Une valeur minimum du rapport des concentrations $\frac{(\text{amine})}{(\text{substrat})}$ est nécessaire pour l'obtention d'une induction asymétrique.

Dans les trois cas précédents, nous avions choisi un rapport initial $\frac{(\text{L-Proline})}{(\text{tricétone})}$ de 0,5.

Nous avions fait varier ce rapport depuis la quantité stoechiométrique de L-Proline jusqu'à l'absence de L-Proline, dans les conditions indiquées dans le tableau 4.

L'utilisation d'un équivalent ou d'un demi-équivalent de (L)-Proline conduit au même rendement optique ; la réaction est toutefois ralentie avec la diminution de la quantité de Proline.

Si on diminue trop la quantité de (L)-Proline présente, la réaction thermique non catalysée devient prédominante ; le rendement optique diminue et s'annule.

Tableau 4

Influence du rapport $r = \frac{\text{(L-Proline)}}{\text{(Tricétone 1)}}$ sur la réaction 1 ⟶ (+) 2 a)

R	Rendement chimique (%)	Rendement optique (%) en (+)2	Temps nécessaire pour avancement max.de la réaction
1	70	59	7 hr
0,5	61	57	13 hr
0,03	20	0	13 hr
(L-Proline) = 0	18	0	27 hr

a) conditions : 75°C, $HClO_4N$ / CH_3CN (1 : 9).

b) $(\alpha)_D^{25}$ mesuré dans benzène avec c = 1

L'ensemble des résultats précédents nous ont amené à retenir comme conditions favorables :

- l'utilisation de la L-Proline comme catalyseur.
- Un rapport de $\frac{\text{L-Proline}}{\text{tricétone}}$ voisin de 0,5.
- Un solvant aprotique dipolaire tel que N,N-diméthylformamide ou acétonitrile acidifié par $HCLO_4$ 1N dans les proportions (9 : 1).
- Une température de réaction de 50°C, qui minimise la réaction thermique.

III - Etude du rôle catalytique de la L-Proline.

Il s'agit de mettre au point une méthode qui permette à la L-Proline d'assurer pleinement son rôle de catalyseur.

La synthèse asymétrique de composés tels que 2 devrait alors être réellement préparative.

Cependant, ce rôle de véritable catalyseur implique :

- d'une part, que, pour une faible quantité de catalyseur, on observe une amélioration très nette des rendements à la fois chimique et optique, et de la vitesse de réaction.

- D'autre part, que ce catalyseur puisse être récupéré en fin de réaction sans avoir été racémisé.

Le premier aspect a été traité dans le paragraphe précédent.

Nous avons été amenés à nous intéresser au deuxième aspect de la question. Dans la mesure où le choix du solvant $HCLO_4$ N dans CN_3 CN (1 : 9) procure un mélange réactionnel homogène, la proline est soluble dans ce milieu.

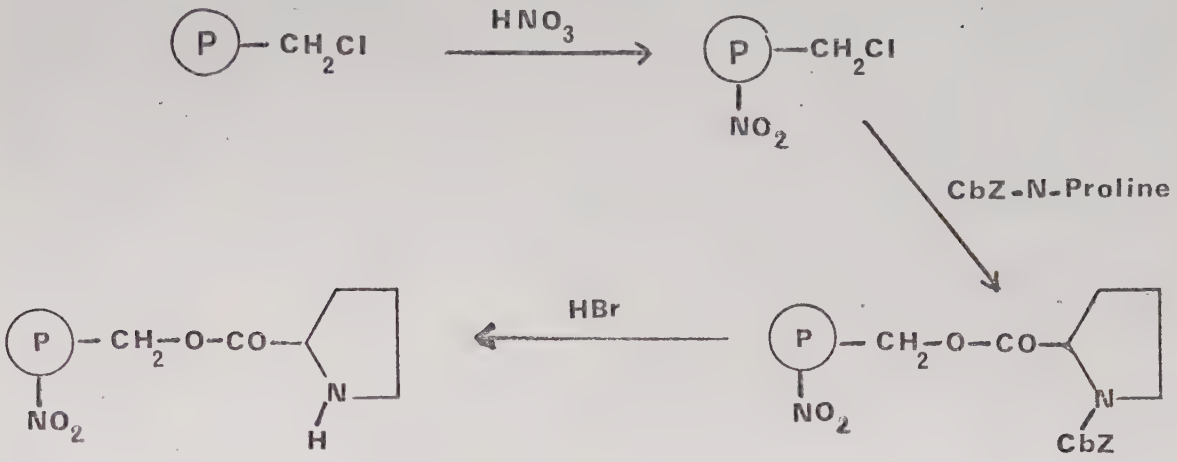
La récupération du catalyseur pose donc un problème. Pour pallier cet inconvénient, nous avons envisagé de fixer l'acide aminé sur un support polystyrène analogue à celui utilisé par Merrifield en synthèse peptidique (17).
Le catalyseur fixé sur support devrait, en principe, être récupéré par simple filtration.

Nous avons choisi, comme structure de base pour le support, un polystyrène réticulé à 2% de divinyl benzène. Ce polymère est chlorométhylé sur les noyaux aromatiques, de façon à y lier l'amino-acide parune liaison convalente.

1) Préparation du polymère (17)et fixation de la L-Proline.

Nous avons souhaité, avec l'emploi de proline supportée, conserver, à titre de comparaison, les mêmes conditions opératoires et notamment le solvant préconisé par Wiechert, c'est-à-dire un mélange acétonitrile/acide perchlorique. L'acidité d'un tel milieu risquait de provoquer l'hydrolyse de la liaison ester et de libérer ainsi l'amino acide du support. Merrifield s'est heurté à une telle difficulté pour la libération de l'amine du groupe carbobenzoxy (CbZ) protecteur, où le milieu utilisé (acide bromhydrique/ acide acétique) avait tendance à hydrolyser l'ester. La solution adoptée par Merrifield était la nitration ou la bromuration du polymère (17).

Nous avons choisi de nitrer les polymères que nous utiliserons.

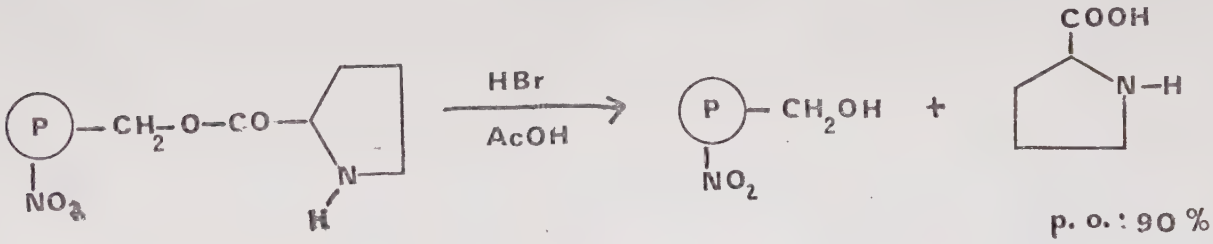


2) Réactivité de la L-Proline fixée sur résine.

Afin de comparer les vitesses de réaction obtenues avec le catalyseur en solution ou avec le catalyseur fixé sur support, nous avons effectué un essai, en portant à 50°C, dans 5ml d'un mélange $HClO_4N/CH_3CN$ (1 : 10), 2,5 mM de tricétone et 1g de résine contenant 0,5 mM de Proline (soit un rapport catalyseur/tricétone de 0,24). La vitesse de réaction est inférieure à celle de l'essai correspondant effectué avec la proline libre en solution. On peut penser que, du fait que les molécules de proline soient attachées à un polymère réticulé insoluble, leur libre déplacement est réduit à cause d'une certaine rigidité du réseau polymérique. Aussi, et bien que la concentration globale en catalyseur soit identique, les molécules apparaissent comme plus diluées. En outre l'énedione 2 isolée est racémique.

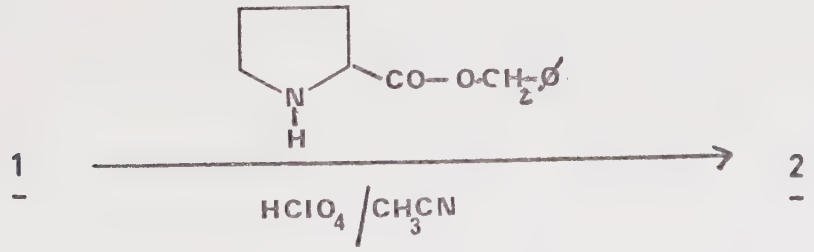
La réaction est lente ; la vitesse de réaction est de l'ordre de grandeur de la vitesse de la réaction thermique ; la proportion de produit formé par la réaction catalysée est donc faible. S'il y a réaction catalysée, l'absence d'induction asymétrique est peut-être le fait de la racémisation de la proline au cours de sa fixation sur résine. D'autre part, dans la résine, la fonction acide est engagée dans la liaison ester avec le polymère. Elle intervient peut-être pour une part importante dans l'induction.

Les essais suivants ont apporté la réponse à ces interrogations. L'hydrolyse du polymère catalyseur utilisé fournit la proline avec une pureté optique de 90% :



p. o. : 90 %

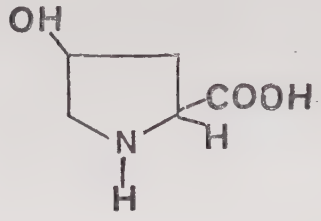
D'autre part, l'activité catalytique de l'ester benzylique de la proline est inférieure à l'activité de la proline (rdt. chimique 61%, rdt. optique 57%) dans les mêmes conditions :



rdt. chimique : 55 %
rdt. optique : 20 %

La disponibilité de la fonction acide est d'importance pour l'induction asymétrique. Il est raisonnable de penser que l'estérification de la proline par le polymère chlorométhylé risque, par analogie aux résultats obtenus avec l'ester benzylique de la Proline, d'altérer les rendements optiques déjà faibles.

Il aurait été intéressant de réaliser - ce que nous n'avons pu faire - la fixation sur la résine de l'hydroxy-proline par le groupe hydroxyle, afin de conserver totalement libre l'ensemble α-amino acide.



Nous avons préparé des résines nitrées fortement chlorométhylées, afin d'avoir un taux d'incorporation de proline important. Le tableau 5 indique une progression du rendement chimique en fonction du taux de proline ; cependant, l'induction asymétrique demeure nulle. Il est à noter que, malgré le taux de chlore important, le taux de proline incorporée reste faible (même lorsque la moitié des noyaux aromatiques est chlorométhylée).

Tableau 5

Réaction 1 ⟶ (+)2 en présence de résines portant des taux de Proline variables.[a)]

% Cl [b)]	L-Proline mM/g résine	R = L-Proline / Tricetone	Conditions	Rdt.optique (%)	Rdt.chimique (%)
7,7	0,25	0	90 h 50°C	0	10
10,5	0,3	0,6	100h 50°C	0	15
18,5	0,4	0,5	96h 75°C	0	23
21	0,5	0,25	115h 50°C	0	20
49,7	1,1	0,44	165h 50°C	0	30

a) réaction à 50°C, $HClO_4N/CH_3CN$ (1g).

b) Celà correspond au pourcentage de noyaux aromatiques chlorométhylés.

Cependant, au moment où nous élaborions d'autres projets, une publication du groupe de recherche d'Hoffman-la-Roche Inc. (18) donnait une excellente méthode pour synthétiser la même ène-dione bicyclique 2 optiquement active ; elle employait une quantité peu importante de L-Proline et la récupérait ultérieurement. Face à des rendements chimiques et optiques supérieurs à 95%, nous avons été contraints d'abandonner notre projet.

Cependant, le mécanisme de la réaction n'était pas parfaitement compris ; c'est pourquoi nous nous y sommes intéressés, en tenant compte des études récentes figurant dans la littérature à ce sujet :

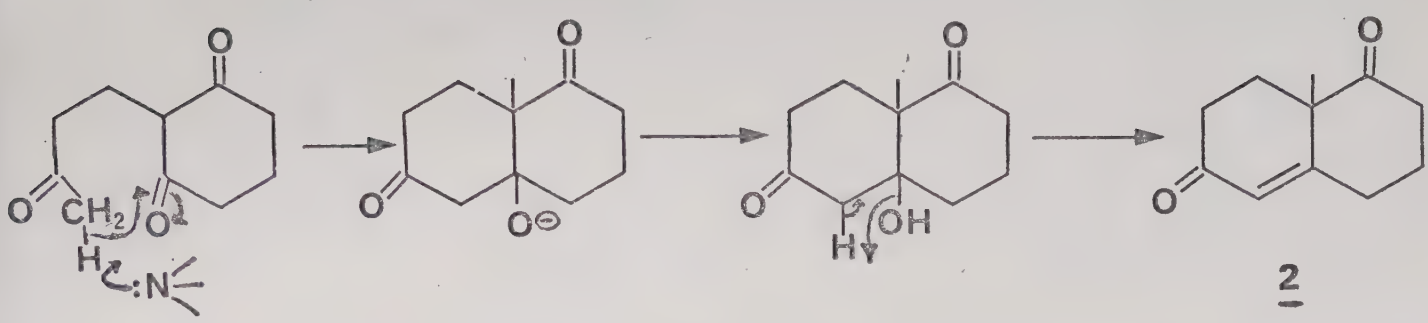
IV - HYPOTHESES SUR LE MECANISME D'ACTION DE LA L(-)PROLINE.

Le passage de 1 à 2 a déjà fait l'objet de plusieurs études (14, 19, 20, 21).

1 — R = H, CH_3, C_2H_5. R' = H, CH_3, C_2H_5. — 2

Certains auteurs (22, 23) ont examiné le rôle d'une amine en tant que catalyseur dans la condensation aldolique intramoléculaire 1 → 2. On peut extrapoler au cas de la proline les 3 schémas mécanistiques proposés.

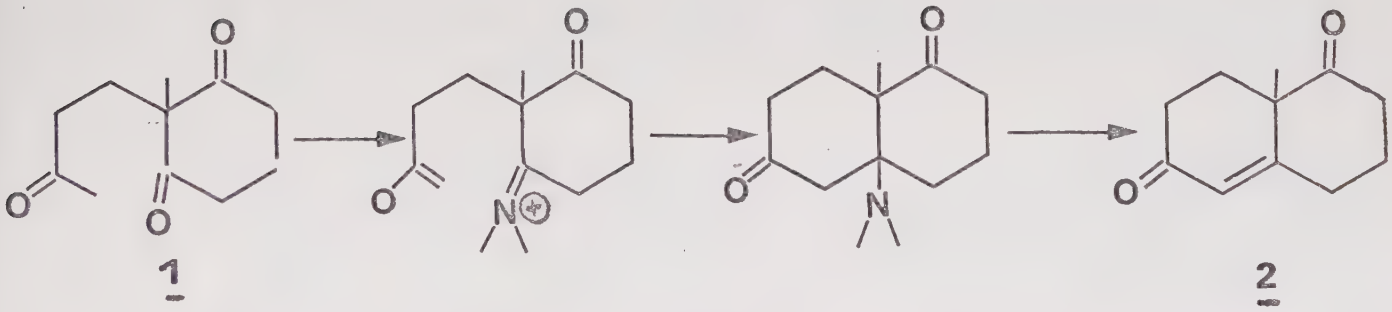
Tout d'abord l'azote de la L-proline peut servir à arracher un proton en α d'un carbonyle.



2

Ce mode de cyclisation est théoriquement possible avec n'importe quelle amine, qu'elle soit primaire, secondaire ou tertiaire.

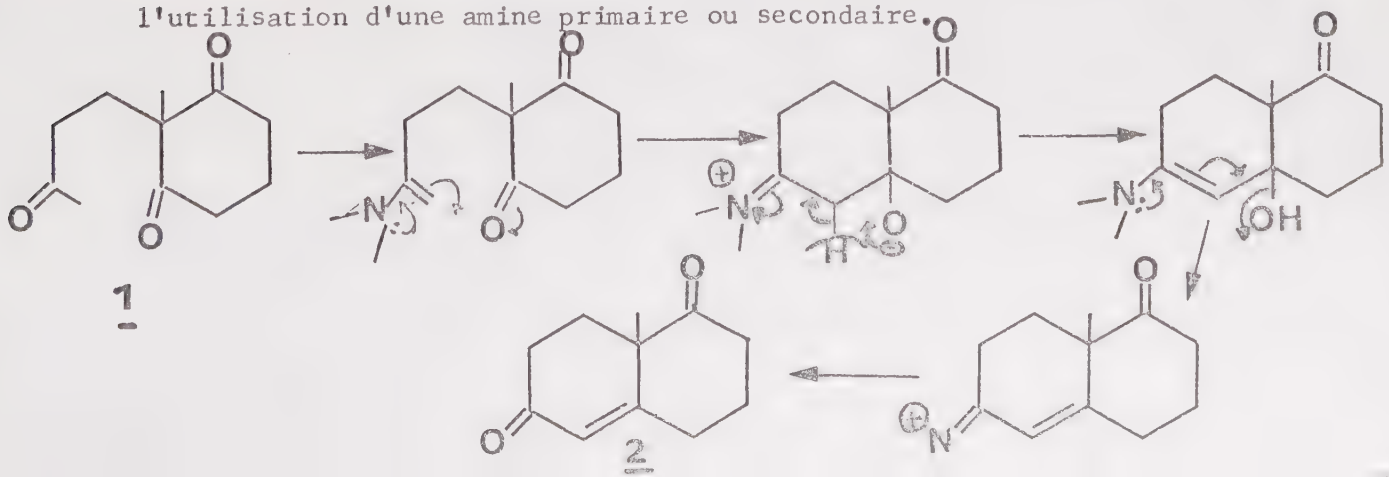
L'amine peut ainsi se condenser avec l'un ou l'autre groupe carbonyle et former un sel d'immonium qui facilite ainsi l'attaque nucléophile sur ce site.



1 2

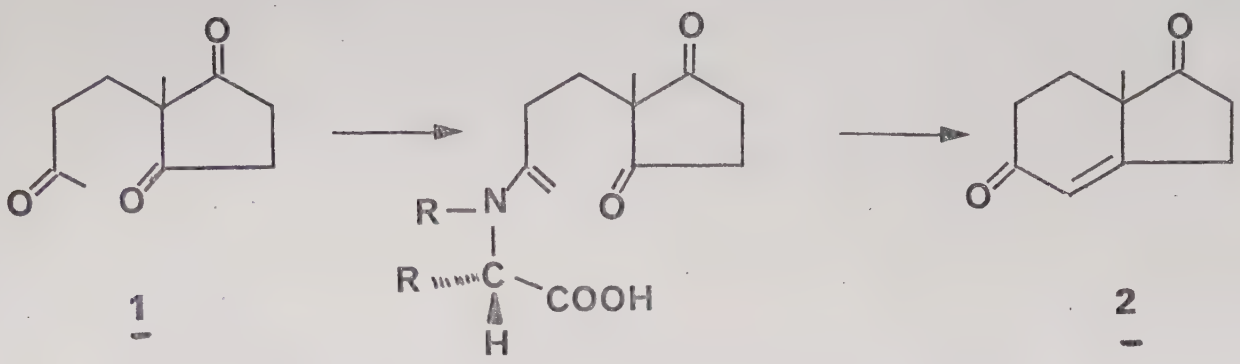
Ce type de mécanisme est envisageable avec des amines primaires et secondaires.

Enfin, la formation d'une énamine intermédiaire peut servir de nucléophile pour la formation de la liaison carbone-carbone, ce qui nécessite l'utilisation d'une amine primaire ou secondaire.



1 2

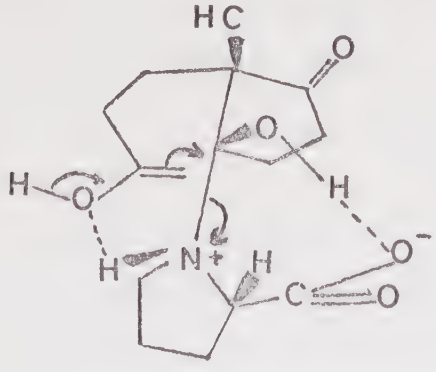
En outre, ce dernier mécanisme envisagé a été invoqué pour justifier la stéréosélectivité de la réaction dans le cas d'une synthèse asymétrique par la L-proline (15).



Cela nous incite à penser que l'hypothèse du passage par une énamine est la plus vraisemblable.

On connait d'ailleurs un exemple de réaction intramoléculaire d'une énamine sur une cétone (24).

De leur côté, HAJOS et PARRISH proposent un mécanisme qui fait intervenir trois points d'attache entre la molécule du substrat et celle du catalyseur chiral bifonctionnel .



D'après ces auteurs, les deux liaisons H assurent la rigidité nécessaire

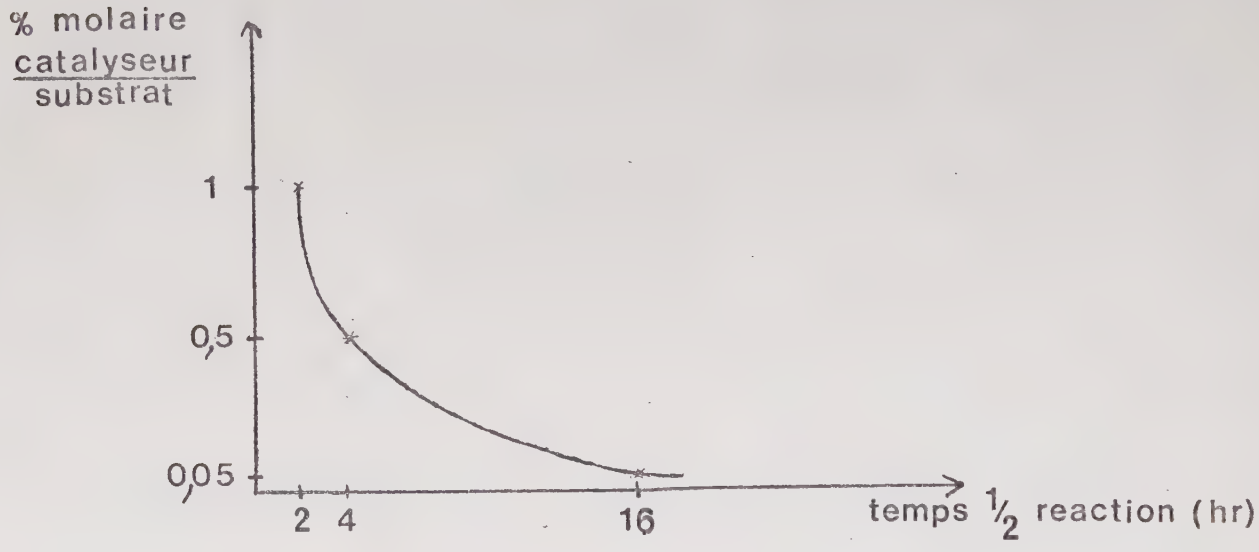
à la stéréosélectivité de la réaction et la molécule de Proline doit être fixée à l'opposé du méthyle angulaire ; ainsi la formation de la liaison C-C aura lieu du côté opposé au méthyle angulaire et donnera l'ène-dione bicyclique cis en libérant parallèlement la (S)-(-) Proline. Cependant, après examen des modèles moléculaires, nous ne sommes pas convaincu qu'il soit possible de prévoir l'attaque sur le carbone pro S ou pro R.

Pour expliquer la haute stéréosélectivité de la réaction, nous avons pensé que deux molécules (ou plus) de proline pouvaient y participer. Une façon d'appuyer cette proposition serait d'étudier la variation de l'induction asymétrique en fonction de la pureté optique de la proline employée comme catalyseur ; une corrélation non linéaire indiquerait l'intervention de plus dune molécule de proline dans le complexe réactif.

Les expériences correspondantes sont d'une mise en oeuvre difficile : la proline est très peu soluble dans le solvant de réaction DMF (à peine 5mg pour 100g de solvant). Dans les expérience d'HAJOS, la concentration initiale de la tricétone est molaire et le rapport molaire catalyseur/ substrat est 3%, ce qui correspond à la mise en jeu d'environ 350mg de proline pour 100ml de DMF ; le mélange initial est hétérogène.

Nous avons vérifié que l'augmentation de la concentration initiale en catalyseur entraîne un accroissement de la vitesse de réaction (schéma 3) ;

on observe - dans l'essai où le pourcentage molaire du catalyseur est 0,5 - une dissolution progressive de la proline. Puis le mélange réactionnel devient foncé, interdisant la poursuite de l'observation. L'étude de la variation de l'induction asymétrique en fonction de la pureté optique de la proline se heurte aux difficultés suivantes : aux faibles concentrations de catalyseur (où la proline est soluble avant addition du substrat) la précision sur la pureté optique du catalyseur est faible et



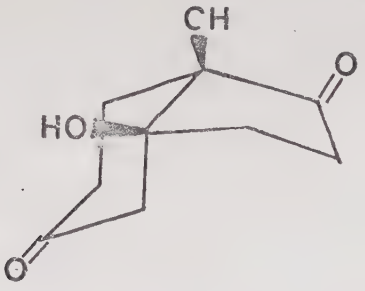
la réaction est lente. Aux plus fortes concentrations, la solubilité du catalyseur est incomplète, de sorte que l'on n'est plus sûr de la pureté optique de la proline réagissante.

Ainsi les observations de HAJOS et les nôtres indiquent que la vitesse de réaction augmente avec la quantité de catalyseur, et ceci au-delà même de la solubilité limite du catalyseur dans le solvant ; ceci peut être expliqué par les deux propositions suivantes :

- la réaction a lieu en phase hétérogène, sur le catalyseur solide . HAJOS considère que la mise en évidence des variations de réactivité en fonction de la solubilité de différents catalyseurs dans différents solvants et de la nature des solvants permet d'infirmer cette hypothèse.

- La réaction fait intervenir un complexe soluble contenant une ou plusieurs molécules de proline, selon :

tricétone 1 + n proline ⟶ (complexe) ⟶ cétol 4 + n proline.



4

Le cétol 4 a déjà été isolé à partir de la tricétone 1 (20)

C'est dans la mise en évidence de la validité de cette dernière hypothèse que nous voyons l'orientation des recherches portant sur cette réaction .

D E U X I E M E C H A P I T R E

Sélectivité dans l'allylation catalytique de composés dicarbonylés non-prochiraux.

" C'est la loi de l'esprit humain de changer périodiquement les points d'appui de ses constructions spéculatives. Tout plan est éphémère : sa carrière est close quand ses mérites faiblissent ".

(M. Boutmy)

Poursuivant la recherche de catalyseurs chiraux susceptibles de réaliser la formation asymétrique d'une liaison carbone-carbone, nous nous sommes tournés vers l'utilisation des catalyseurs complexes de coordination des métaux de transition, et plus particulièrement du palladium.

Il existe une abondante littérature sur les propriétés et les réactions des complexes de palladium. Parmi les différents ouvrages, citons les deux volumes de MAITLIS (25) qui rassemblent de nombreux aspects concernant les processus catalytiques. Le livre de HARTLEY (26) qui donne une revue récente de la préparation et de la structure de nombreux complexes de palladium. L'ouvrage de TSUJI, enfin, (27) décrit les réactions récentes faisant intervenir des complexes de palladium.

Le but de la catalyse par ces complexes est de transformer, de façon sélective, un ou plusieurs ligands. Ce but ne peut être atteint que dans la mesure où au moins un réactif est susceptible d'être activé et de réagir dans la sphère de coordination du métal.

Rappelons que la chimie du palladium fait intervenir essentiellement des complexes de Pd(II) (configuration électronique d^8) ou de Pd(O) (d^{10}). La stabilité et la réactivité de ces complexes dépend de la nature et de la distribution des ligands qui les composent.

I - SYNTHESE DES COMPLEXES DU PALLADIUM UTILISES.

Les complexes de palladium intervenant dans les systèmes catalytiques que nous avons testés sont du type Pd(II) L_2X_2, Pd(II) L_4X_2 ou Pd(O) L_4. Les ligands L utilisés sont des phosphines mono ou bi-dentées, achirales ou chirales.

Nous avons donc, à notre disposition, différents catalyseurs en fonction de l'état d'oxydation du palladium, de la structure symétrique ou asymétrique des ligands, de leur caractère mono- ou bi-denté ; ils sont groupés dans le tableau 1.

La préparation et l'utilisation des complexes de palladium (O) est plus délicate que pour ceux de palladium (II), parce qu'ils sont moins stables à l'oxygène et à l'humidité. Les préparations des complexes sont décrites dans la partie expérimentale.

Nous avons tenté d'adapter, sans succès, la préparation de $Pd(dppe)_2$,

$$PdBr_2(dppe)_2 \xrightarrow[eau/acétone]{NaBH_4} Pd(dppe)_2$$

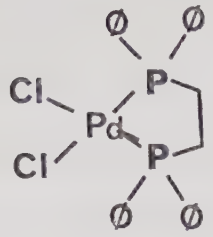
effectuée par réduction du complexe de Pd(II) dibromé correspondant, à la synthèse de $Pd(diop)_2$.

Tableau 1

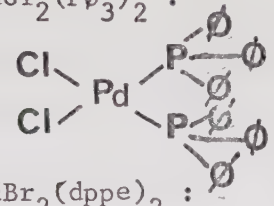
Complexes du palladium utilisés dans les réactions catalytiques d'alkylation

Palladium (II)

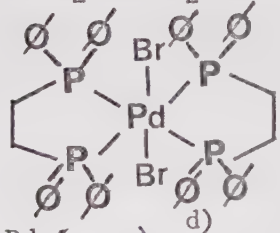
- $PdCl_2(dppe)$: Réf : (66)



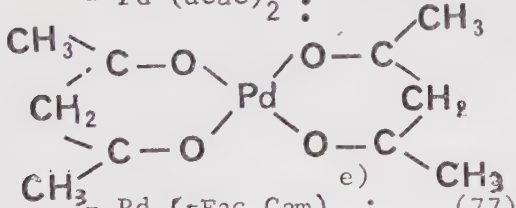
- $PdCl_2(P\emptyset_3)_2$:



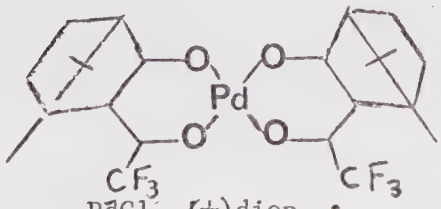
- $PdBr_2(dppe)_2$: (67)



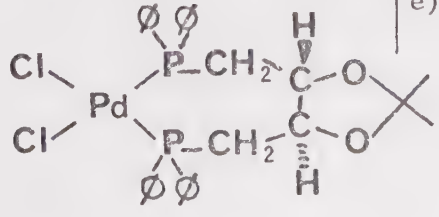
- $Pd(acac)_2$ [d] :



- $Pd(tFac\ Cam)_2$ [e] : (77)

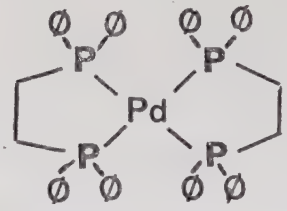


- $PdCl_2$ (+)diop :

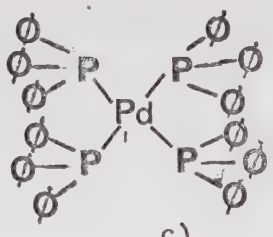


Palladium (O)

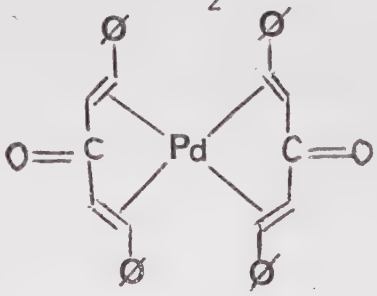
- $Pd(dppe)_2$ [a] : Réf : (67)



- $Pd(P\emptyset_3)_4$ [b] : (68)



- $Pd(dba)_2$ [c] : (68)



a) (dppe) = 1-2 bis-diphényl-phosphino-éthane.

b) ($P\emptyset_3$) = triphényl-phosphine.

c) (dba) = di-benzylidène-acétone.

d) (acac) = acétylacétonato.

e) (tfac Cam) = 3-trifluoroacétyl-(+)-camphorato.

VI - REACTIVITE DES COMPLEXES DE PALLADIUM (II) VIS-A-VIS DE SUBSTRATS A DEUX HYDROGENES MOBILES.

Notre projet sur ces composés était d'améliorer la méthode d'allylation de β-dicétones cycliques et β-cétoesters par des halogénures d'allyles sur deux points :

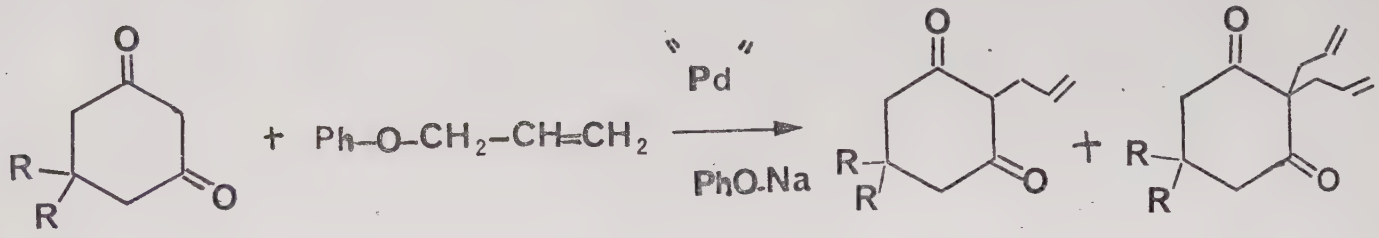
- l'orientation de la réaction vers la C-alkylation,
- la limitation de la C-alkylation à la mono-alkylation et l'amélioration du rendement chimique en produit C-monoalkylé.

En effet, les composés cétoniques, par suite de leur structure énolisable, présentent deux centres nucléophiles susceptibles d'être alkylés. Différentes études ont été faites sur les facteurs qui interviennent dans la compétition entre la C- et la O-alkylation de cétones cycliques et acycliques par des halogénures d'alkyle, mais elles ne permettent pas de maîtriser la C-monoalkylation. Par ailleurs quelques méthodes ont été récemment expérimentées dans ce sens (28,29,30,31), à partir desquelles il semblerait qu'un milieu réactionnel de nature hétérogène ou/et le caractère covalent de la liaison oxygène-métal (29,32) commande(nt) la régiosélectivité de la C-alkylation.

L'absence d'une méthode qui assure de façon certaine la C-monoalkylation nous a incités à nous engager dans cette voie en choisissant pour modèles des β-dicétones à deux hydrogènes mobiles qui, jusqu'à présent, ont fait l'objet de nombreuses expériences infructueuses (33).

1) Alkylation de β-dicétones cycliques par des complexes de palladium (II).

Nos expériences ont porté sur deux substrats : la cyclohexanedione-1,3 et la diméthyl-5,5 cyclohexanedione-1,3, le réactif étant l'éther de phényle et d'allyle. Les catalyseurs utilisés sont $PdCl_2(dppe)$, $PdBr_2(dppe)_2$ et $PdCl_2(+)diop$, en présence de phénate de sodium.



$R = H, CH_3$.

Il est particulièrement intéressant de constater que ces réactions ne donnent pas de produit issu de O-alkylation : on récupère un mélange de produits mono-et-di-allylés dans des proportions variables.

Les résultats figurent dans les tableaux 1 et 2. Dans ces tableaux, le rendement chimique correspond au rendement en produit mono-allylé, calculé par rapport à la dicétone de départ, et R, au pourcentage de produit di-allylé par rapport au monoallylé.

Tableau 1

Allylation de la cyclohexanedione-1,3[a)] par un complexe du palladium (II)

Catalyseur	Solvant	Temp. (°C)	Temps(Hr)	Rdt.chim.(%)	R (%)
$PdCl_2(dppe)$	C_2H_5OH	amb.	16	30	30

a) conditions opératoires : 5mM de substrat, 5mM de réactif, 0,05mM de catalyseur et 0,25mM de Ph-O-Na.

Tableau 2

Allylation de la diméthyl-5,5 cyclohexanedione-1,3[a] par des complexes du palladium (II)

Catalyseur	Solvant	Temp. (°C)	Temps (hr)	Rdt.chim. (%)	R (%)
$PdCl_2$(dppe)	C_2H_5OH	amb.	24	25	4
"	$CHCl_3$	amb.	18	30	5
"	DME	amb.	0,5	50	0
$PdBr_2$(dppe)$_2$	C_2H_5OH	amb.	24	30	50
$PdCl_2$(+)diop	C_2H_5OH	amb.	2	70	5

a) conditions opératoires : 5mM de substrat, 5mM de réactif, 0,05mM de catalyseur et 0,25mM de Ph-O-Na.

Il est donc possible de sélectionner des conditions opératoires qui permettent de promouvoir la mono-alkylation avec un rendement chimique satisfaisant : ainsi, la diméthyl-5,5 cyclohexanedione-1,3 peut être mono-allylée à 95% par le système $PdCl_2$(+)diop/PhONa dans l'éthanol.

Les β-cétoesters ont souvent servi de substrats dans l'étude de la compétition C / O alkylation.

Nous avons souhaité vérifier si la régiosélectivité observée dans le cas des di-cétones cycliques était conservée dans le cas de l'acétyle acétate d'éthyle

2) Alkylation d'un β-cétoester linéaire par des complexes de palladium (II).

Nos expériences ont porté sur l'acétyle acétate d'éthyle, par action de l'éther de phényle et d'allyle en présence d'un catalyseur de palladium + du phénate de sodium.

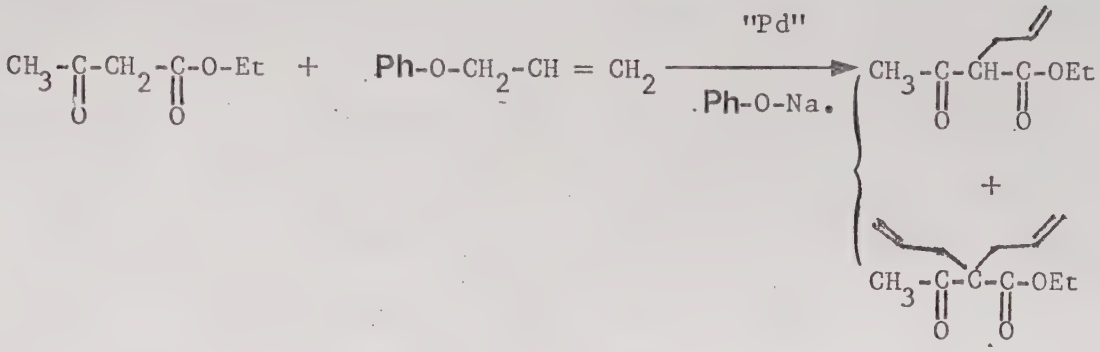


Tableau 3

Allylation de l'acétylacétate d'éthyle [a] par des complexes de palladium (II)

Catalyseur	Temp.(°C)	Temps (Hr)	Rdt.chim.[b] (%)	R (%)[c]
$PdCl_2$(dppe)	amb.	30	70	17
$PdBr_2$(dppe)$_2$	60°	14	50	20
$PdCl_2$(+)diop	amb.	24	80	23
$PdCl_2$(+)diop [d]	amb	24	95	5

a) Conditions opératoires : (substrat) = (réactif) = 5mM, catalyseur = 0,05mM, PhONa = 0,25mM

b) Les rendements chimiques obtenus sont ceux du produit mono-alkylé par rapport à l'éther de phényle et d'allyle.

c) Pourcentage du produit di-allylé par rapport au monoallylé

d) Dans cet essai, (substrat) = 15mM.

L'utilisation de $PdCl_2$(+)diop donne une une méthode qui, pour les β-dicétones cycliques et les β-dicétones linéaires, permet d'éliminer les risques d'O-alkylation et réduit considérablement la di-allylation. Dans des conditions appropriées, ce système fournit des résultats satisfaisants pour la vitesse et le rendement chimique de la réaction.

Néanmoins les substrats énolisables étudiés ne sont pas prochiraux et l'on ne peut donc pas espérer réaliser une synthèse asymétrique. C'est pourquoi nous avons choisi de poursuivre notre travail sur des substrats prochiraux, possédant un hydrogène mobile, sur lesquels il est possible d'induire un centre de chiralité.

TROISIEME CHAPITRE

Allylation de l'acétyl-2 cyclohexanone de façon catalytique et asymétrique par des complexes du Palladium.

" Ce qui importe, ce n'est pas le détail de la technique, c'est l'esprit de la méthode ".

(L.E.Halkin)

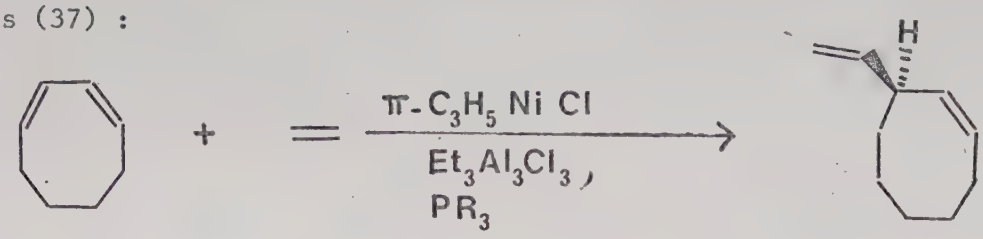
Peu de synthèses asymétriques, réalisées au moyen de complexes de métaux de transition catalyseurs chiraux, permettent la création de composés optiquement actifs par formation d'une liaison C-C. Nous avons choisi un système chimique - l'allylation asymétrique de composés à hydrogène actif prochiraux par des complexes chiraux du Palladium - qui autorise l'étude de l'induction asymétrique.

Nous décrivons des expériences destinées à compléter les informations données par la littérature sur la réaction de "transfert d'allyle", dans le but d'utiliser les variations de la grandeur "induction asymétrique" comme élément d'information sur le mécanisme de la réaction.

I. Réactions connues de formation asymétrique de liaison C-C mettant en jeu des complexes organometalliques chiraux.

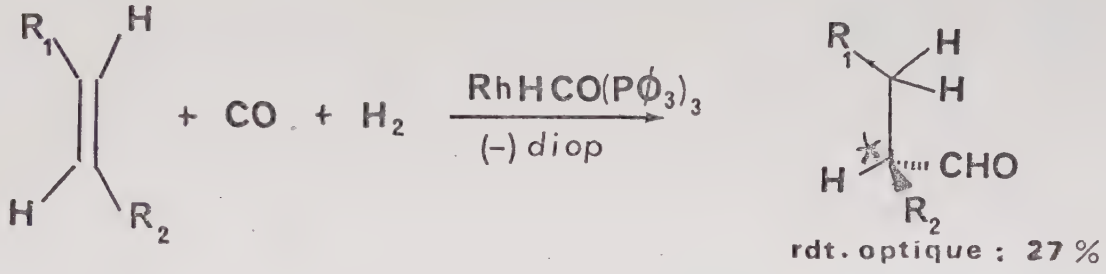
Aucune méthode générale de catalyse n'a été mise au point pour créer une liaison C-C. Ce domaine de recherche est néanmoins très travaillé (34,35,36).

Wilke et son groupe ont développé les réactions de codimérisation catalysées par des complexes de coordination du nickel et ont décrit des synthèses asymétriques (37) :



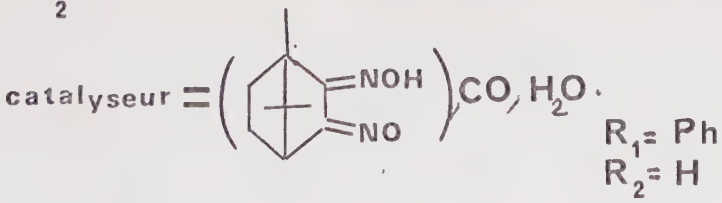
rdt . optique : 70 %

Pino a étudié les réactions d'hydroformylation asymétriques selon (38) :



rdt. optique : 27 %

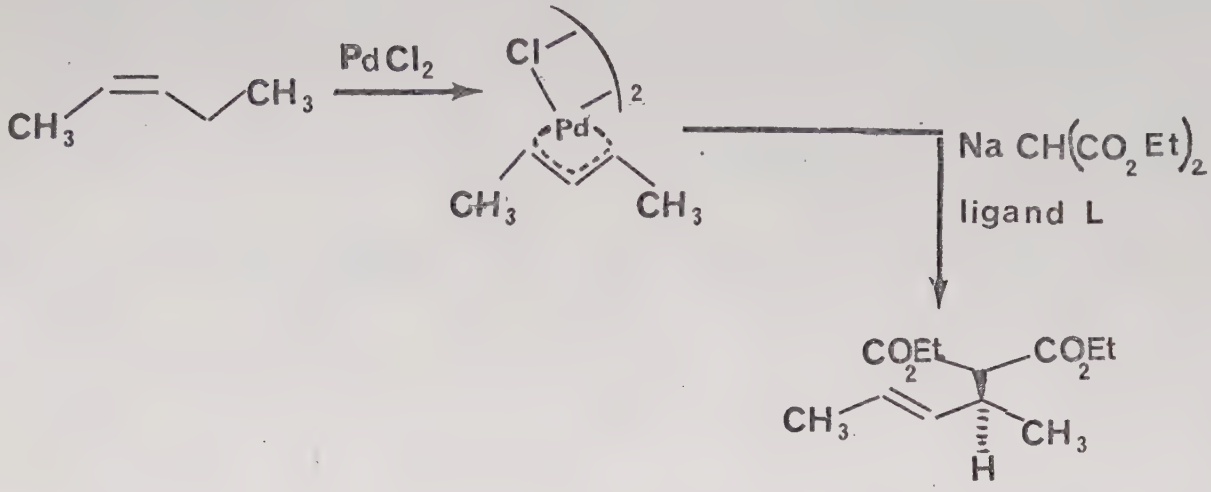
L'addition de carbénoides catalysée par des complexes organométalliques chiraux a été décrite par Otsuka (39)



rdt. optique : 70 %

D'autres auteurs (40,41,42) avaient obtenu des inductions asymétriques plus modestes sur des réactions analogues.

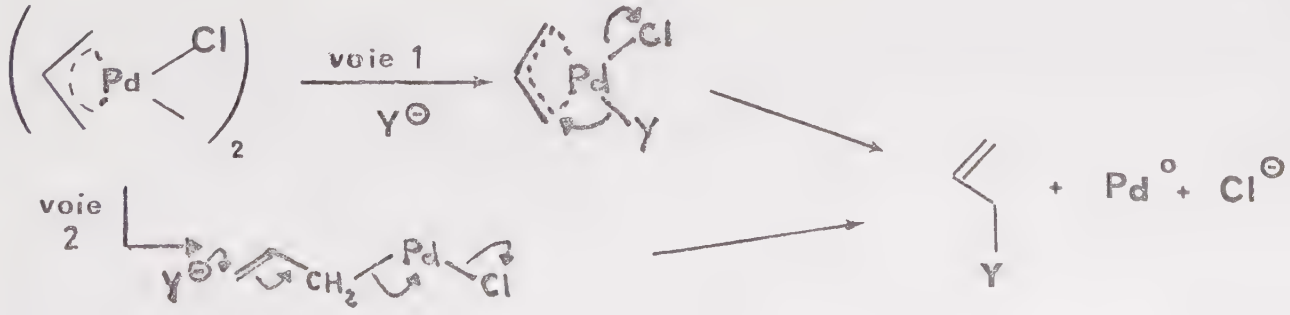
Par ailleurs, Trost s'est intéressé à des réactions stoechiométriques : il a décrit la formation asymétrique d'une liaison C-C par action de l'anion du malonate d'éthyle sur un complexe π-allylique du palladium (36)



rdt.optique : 24 %

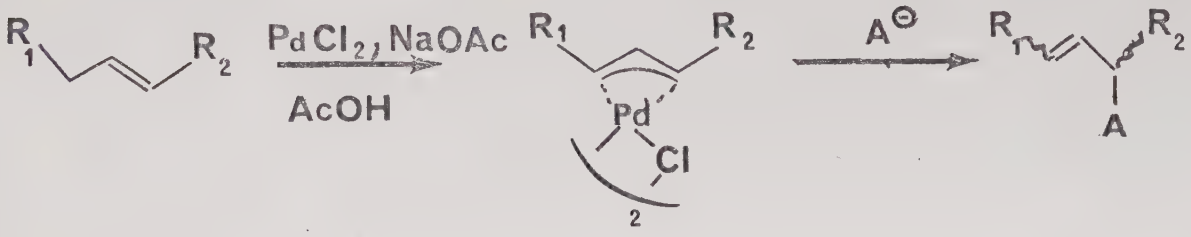
A notre connaissance, aucun résultat d'alkylation allylique en catalyse asymétrique n'a encore été publié. Nous avons effectué des recherches dans cette direction, en nous appuyant sur des travaux déjà effectués au sujet d'allylations de nucléophiles à l'aide ou via des complexes de palladium.

Tsuji (43)a décrit des réactions d'allylation stoechiométriques de complexes π-allyliques par des agents nucléophiles (alcoolates, carbanions de β-céto-esters et imines). Il envisage, pour les réactions impliquant les deux premiers substrats, deux voies mécanistiques possibles;



il estime néanmoins plus probable comme processus la coordination des anions au palladium, suivie d'un couplage avec le système π-allylique (voie 1) plutôt que l'attaque directe du nucléophile sur le carbone (voie 2).

Trost a étudié l'alkylation de complexes π-allyliques 1 en préparant ces substrats à partir d'oléfine puis additionnant un carbanion $A^{\ominus}$ pour obtenir 2 (44), dans une réaction stoechiométrique par rapport au palladium.



1 2

Takahashi (9) a reporté la réaction d'allylation de composés organiques acides Z-H (alcool, acide, amine ou β-céto-ester linéaire) par des esters ou des éthers l'allyle, selon une réaction catalytique par rapport au palladium.

$$Y\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}\underset{R_1}{C}\text{-}CH\text{-}R_2 \;+\; Z\text{-}H \xrightarrow[M(0)L_4 \text{ ou } M(II)L_2X_2]{} Y\text{-}OH \;+\; Z\text{-}CH_2\text{-}\underset{R_1}{C}=CH\text{-}R_2$$

Y = Me, CH_2-Ph, Ac, Ph
X = Cl, Br, OAc

M = Pd, Pt
L = Phosphine
X = Cl, Br, OAc

Il remarque que les éthers sont plus réactifs que les acétates. Néanmoins les éthers de méthyle et de benzyle nécessitent, pour réagir, la présence de phénol. L'interprétation qu'il donne de ce phénomène (décrit par les équations a et b) est la suivante :

$$R'O\text{-}C_8H_{13} \;+\; PhOH \rightleftharpoons PhO\text{-}C_8H_{13} \;+\; R'OH \qquad (a)$$

$$PhO\text{-}C_8H_{13} \;+\; R''H \longrightarrow R''\text{-}C_8H_{13} \;+\; PhOH \qquad (b)$$

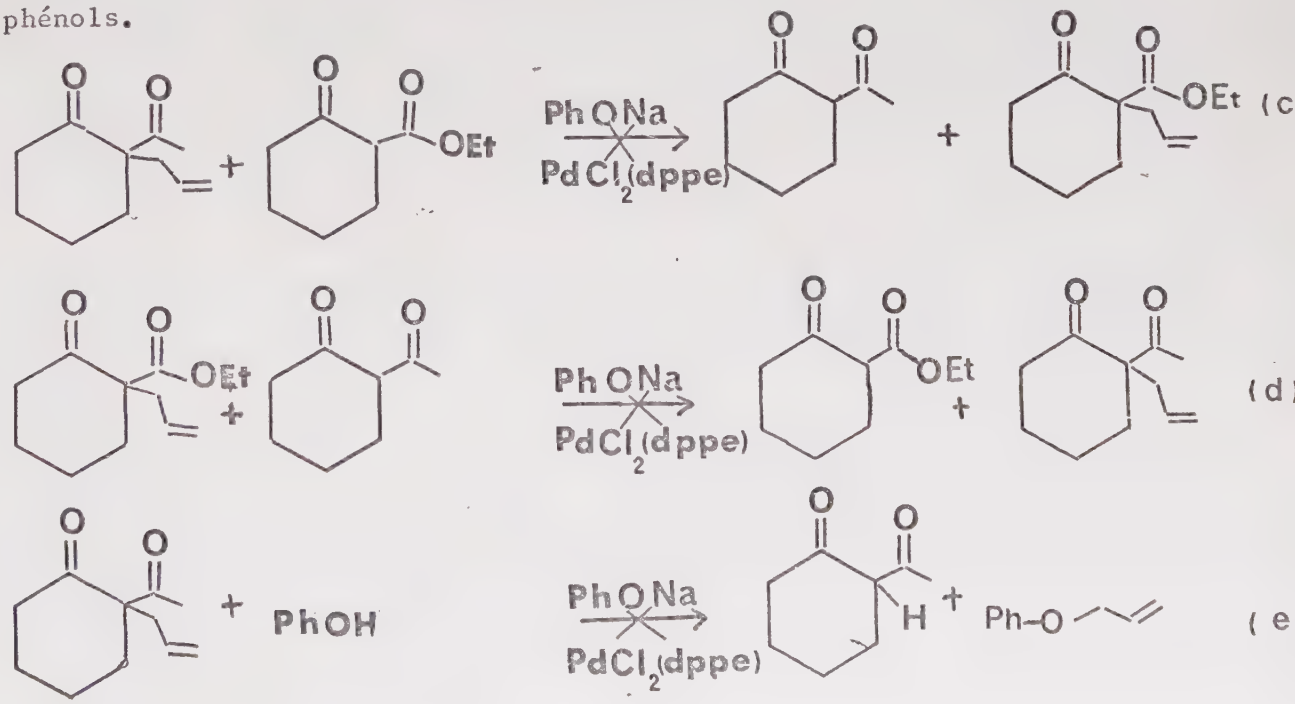
R' = Me, $Ph\text{-}CH_2$
R''H = composé à hydrogène acide (β-céto-ester, amine...)
C_8H_{13} = groupe octadiényle-2,7.

L'équilibre (a), qui s'établit dans les conditions de la réaction, est très déplacé vers la gauche ; il produit néanmoins de petites quantités de phénoxy-octadiène, ce qui permet la réaction (b) ; le phénol joue un rôle catalytique. Les positions des équilibres de type (a) entre alcools, phénols, acides et leurs dérivés allylés ont été étudiés par Takahashi ; ses conclusions sont qu'il existe un mécanisme pouvant permettre l'équilibration de tous ces composés, et que l'ordre de réactivité des dérivés O-allylés envers les composés à hydrogène mobile et les amines est :

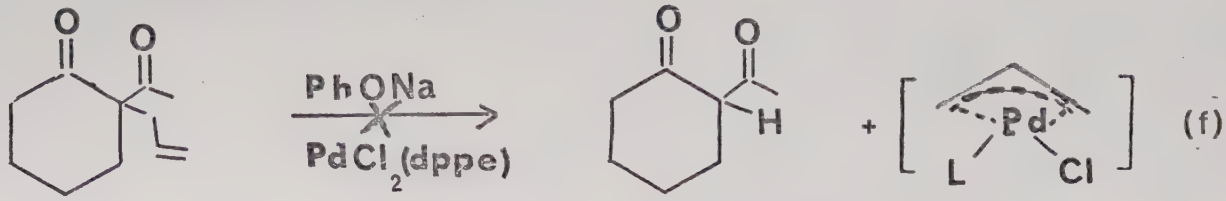
$PhO\text{-}CH_2CH = CH_2 > AcO\text{-}CH_2\text{-}CH = CH_2 > RO\text{-}CH_2\text{-}CH = CH_2$ (R = Me, $Ph\text{-}CH_2$)

Cette séquence indique probablement la facilité de rupture de la liaison C-O par les complexes de palladium, qui conditionne la réactivité de ces composés.

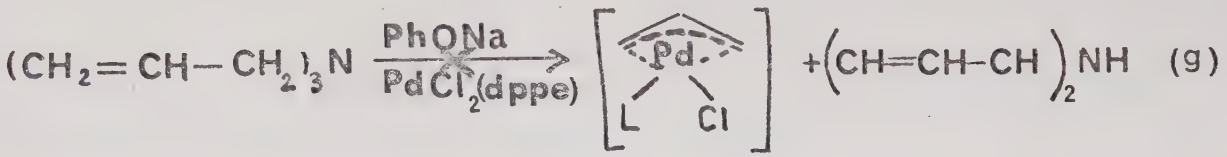
Nous avons montré (équations c,d,e) qu'il n'y a pas d'échange d'allyle entre les composés C-allylés et les composés à hydrogène activé ou les phénols.



Ces essais indiquent qu'il n'existe pas de mécanisme permettant la coupure d'une liaison C-C dans ces conditions, ni d'une liaison C-N (équations f et g).



(f)

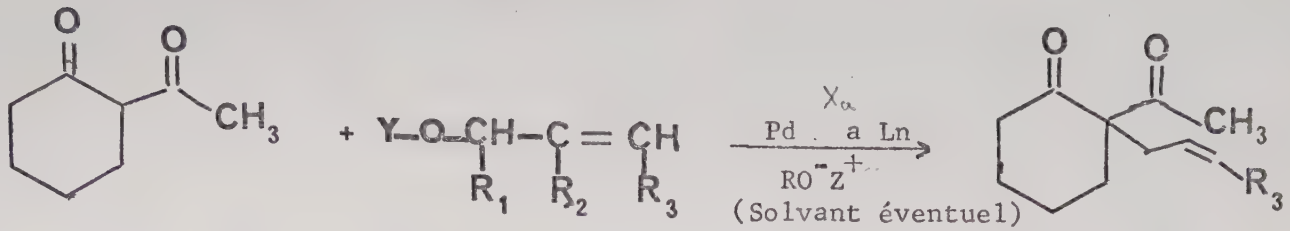


(g)

Les résultats concernant les β-dicétones cycliques et linéaires à 2H mobiles envisagées dans le chapitre II, ont montré que, si cette méthode d'alkylation par des complexes du palladium correspond à une réaction régiosélective intéressante (alkylation totale sur la carbone sans formation aucune de produit O-alkylé), elle ne permet pas, cependant, d'éliminer totalement les risques de di-alkylation.

C'est pourquoi, nous avons été amenés à choisir un substrat n'ayant qu'un seul hydrogène mobile. Sachant qu'il est intéressant, du point de vue synthétique, de savoir réaliser la C-alkylation des cétones cycliques substituées en α, nous avons opté pour l'acétyl-2 cyclohexanone 1. En nous inspirant, au départ, des conditions adoptées par Takahashi, Hata et Miyake pour d'autres substrats, nous nous proposons d'étudier

l'alkylation de l'acétyl-2 cyclohexanone 1 par des éthers ou esters d'allyle 2 réalisée avec ou sans solvant, en présence d'un complexe du palladium (II) et d'un sel basique.



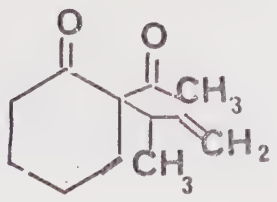
1 2 3

II. Réaction d'alkylation de l'acétyl-2 cyclohexanone par des réactifs allyliques catalysée par des complexes de palladium.

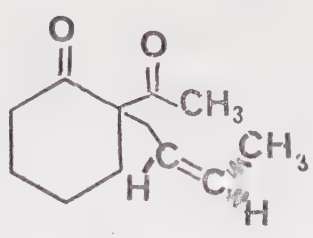
1) Etude des agents allylants

a) Réactivité des éthers de phényle

La partie allylique du réactif peut être plus ou moins substituée (tableau 1) et la nature du groupe Y conditionne l'activité du réactif (tableau 2). La réactivité du groupe allylique est très sensible à toute substitution. Cependant, une substitution R_1 ou $R_3 = CH_3$ ralentit moins la réaction que le substituant en 2 ($R_2 = CH_3$). Les éthers isomères 4 ($R_1 = CH_3$; $R_2 = R_3 = H$) et 5 ($R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Me$), conduisent au même mélange de produits, où l'isomère 5 est prépondérant.



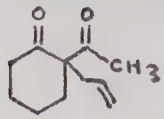
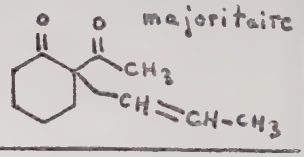
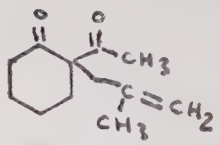
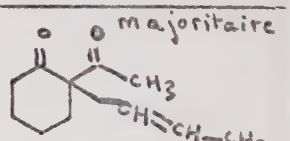
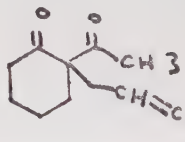
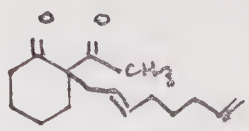
4



5

Tableau 1

Allylation de l'acétyl-2 cyclohexanone 1 par des éthers allyliques

R - O - Y	Temp (°C)	Temps (Hr)	Rdt.(%)chim.	$[\alpha]_D^{25}(CHCl_3)$	Produit
Ph-O-CH_2-CH = CH_2	amb.	4	100	- 12°	
Ph-O-CH_2-CH = CH-CH_3	amb.	10	90		 majoritaire
Ph-O-CH_2-C(CH_3) = CH_2	50°	15	50	+ 5°	
Ph-O-CH(CH_3)-CH = CH_2	amb.	16	50	+ 8°	 majoritaire
Ph-O-CH_2-CH = CH - Ph	b) 60° c) 60°	b) 15 c) 15	40 10	- 3° non isolé	
Ph-O-CH_2-CH = CH-$(CH_2)_3$-CH = CH_2	60	15	95	+ 6,5	

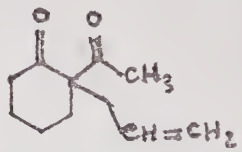
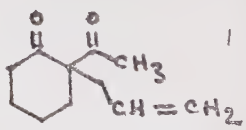
a) 5 mM de 1 ; système catalytique : Pd Cl_2 (+) diop (0,05 mM) + Ph -o-Na (0,25 mM) 5mM de réactif alkylant.

b) 3ml de benzène comme solvant.

c) 3ml de chloroforme comme solvant.

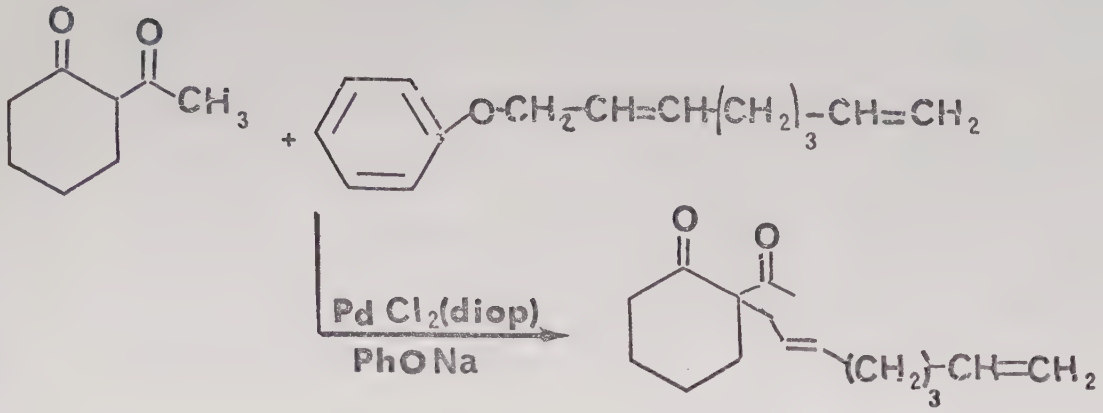
Tableau 2

Essais d'alkylation de l'acétyl-2 cyclohexanone 1 par divers réactif.[a)]

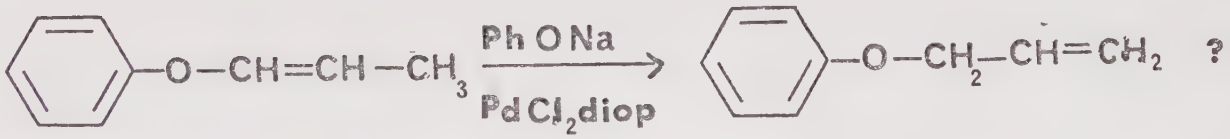
R - O - Y	Temp. (°C)	Temps (Hr)	Rdt. Chim. (%)	$[\alpha]_D^{25}(CHCl_3)$	Produit
$CH_3-O-CH_2-CH=CH_2$	60	18	0		néant
$Ph-CH_2-O-CH_2-CH=CH_2$	60	18	0		néant
$Ph-O-CH_2-C\equiv CH$	60	20	0		néant
$Ph-O-CH_2-CH=CH_2$	60	15	50	+ 2°	
$AcO-CH(CH_2-CH=CH_2)-OAc$	70	40	5	non isolé	
$Ph-O-CH_2-CH=CH_2$	amb.	4	100	- 18	

a) Conditions opératoires : 5mM de 1, 5mM de réactif ; 0,05mM de $PdCl_2$(+)diop + 0,20mM de Phro-Na.

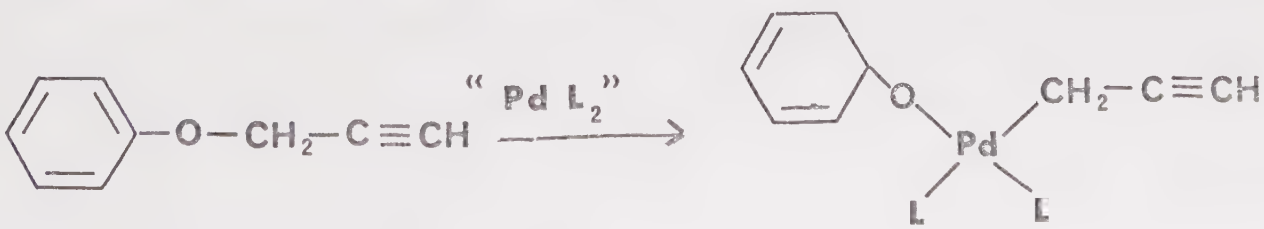
La chaîne branchée peut être longue ; avec ($R_1 = R_2 = H$) et $R_3 = (CH_3)_3 - CH = CH_2$, c'est un groupe octadiényle-2,7 qui est introduit ;



Le groupe allyle est nécessaire ; on aurait pu penser qu'un éther de vinyle, sous l'influence du catalyseur, aurait pu subir une transposition en éther d'allyle avant de réagir sur la β -dicétone , ceci de façon analogue à la réaction de Corey avec le rhodium (45) :



L'éther de phényle et de propargyle est inactif ; on ne peut envisager d'addition oxydante de cet éther :



b) Influence du radical partant et de la nature du groupe attaquant.

Les résultats du tableau 2 indiquent que les éthers d'allyle et d'alkyle sont inactifs - contrairement aux affirmations de Takahashi (9), qui décrit une réactivité en présence de phénol même après addition d'une quantité stoechiométrique de phénol.

Les éthers de phényle et d'allyle sont plus réactifs que les acétates d'allyle. Apparemment donc, la réactivité des dérivés allyliques n'est pas directement corrélée à la basicité des anions correspondants, qui est classée selon la séquence :

	$PhCH_2O^-$	CH_3O^-	PhO^-	$CH_3CO_2^-$
pK	18	16	10	6

mais plutôt à la possibilité de stabilisation des anions.

2) Rôle du cocatalyseur.

Cette désignation de cocatalyseur, utilisée par Takahashi (9) concerne des sels basiques qui jouent le rôle de promoteurs de la réaction. En effet, l'éther de phényle et l'acétyl-2 cyclohexanone avec un complexe de Pd (II) ne réagissent pas,en général,en l'absence de cocatalyseur basique.

Nous avons essayé de faire apparaître, sur cette réaction, l'influence des constituants du cocatalyseur, à savoir la nature de l'anion et du cation.

a) Le système catalytique : catalyseur optiquement actif + sel achiral, conduit à une synthèse asymétrique.

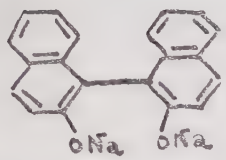
La variation de la nature de l'anion comme celle du cation affecte la rapidité de la réaction, ainsi que le sens et l'intensité de l'induction asymétrique (tableau 3).

Leur efficacité sur la vitesse de réaction augmente sensiblement avec la basicité de l'anion (ceci semble valable même si l'anion n'est pas un oxanion ; par exemple l'amidure de sodium donne une réaction plus rapide que le nitrite de sodium).

L'induction asymétrique varie de façon importante notamment en fonction du cation (PhONa et PhOLi donnent des inductions de signe opposé (-18 et +21° pour le produit allylé).

Tableau 3

Influence du cation et de l'anion du cocatalyseur dans la réaction 1 + 2 → 3

R-O-Z b)	Temp. (0°C)	Temps (hr)	Rdt. chim.%	$[\alpha]_D^{25}$ $CHCl_3$
Ph-O-Na	amb.	4	100	- 18
Ac-O-Na	80	15	50	+
Me-O-Na	80	15	100	+ 3,3
ter-but-O-Na	amb.	1	80	+ 2
Ph CH_2-O-Na	amb.	1	90	+ 3,5
(±) 	amb.	15	80	+ 3,5
Ph-O-Li	amb.	1	60	+ 21
$(Ph\text{-}O)_2Ca$	amb.	18	80	+ 9
$(Ph\text{-}O)_2Ba$	amb.	0,5	90	+ 5
Ph-O-Na	amb.	4	100	- 18

a) Conditions opératoires : 5mM de 1, 5mM de 2, 0,05mM de $PdCl_2$ (+) diop

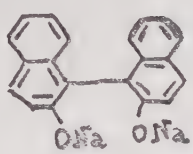
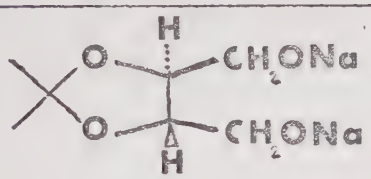
b) 0,25mM de catalyseur.

b) Le système catalytique : catalyseur achiral + sel optiquement actif ne donne aucune induction asymétrique.

On aurait pu imaginer que l'anion du cocatalyseur, puisqu'il influence le taux et parfois le sens de l'induction asymétrique, devrait participer à l'étape de formation de la liaison C-C ; l'utilisation de cocatalyseurs optiquement actifs (avec des catalyseurs de palladium achiraux) ne fournit aucune induction asymétrique (tableau 4).

Tableau 4

1 + 2 ⟶ 3 sous l'influence d'un cocatalyseur chiral [a]

R-O-Na [b]	Temp. (0°C)	Temps (hr)	Rdt. chim. %	$[\alpha]_D^{25}CHCl_3$
(−) 	amb.	1	80	0°
(+) 	amb.	24	40	0
(+) $Ph-\underset{\underset{C_2H_5}{|}}{CH}-COONa$	80	22	80	0
$PhO^- \ {}^+N(Bu)_3-CH_2-Ph$	60	18	0	-

a) Conditions opératoires : 5mM de 1, 5mM de 2, 0,05mM de $PdCl_2$ (dppe)

b) 0,25mM de sel de sodium chiral.

3) Effet du solvant sur la réactivité et l'induction asymétrique observée.

De nombreux auteurs ont signalé l'influence du choix du solvant dans les réactions catalysées par les complexes organométalliques (46,47). Cette influence se manifeste généralement au niveau de l'activité des systèmes catalytiques. En outre, dans la réaction qui nous préoccupe, l'induction asymétrique fournit une grandeur mesurable caractéristique du système catalytique.

L'allylation de l'acétyl-2 cyclohexanone conduite dans divers solvants fait apparaître de très nettes différences de réactivité (tableau 5).

Tableau 5

Rôle du solvant dans la réaction 1 + 2 ⟶ 3 [a]

Solvant [b]	Temp. (°C)	Temps (hr)	Rdt. Chim. (%)	$[\alpha]_D^{25}$ ($CHCl_3$)
Benzène	amb.	4	70	+ 8
Chloroforme	amb.	5	100	- 11
Ethanol	amb.	8	90	+ 4,5
DME	70	24	3	-
THF	amb.	15	40	- 3,5
Acétone	amb.	15	90	- 1
Acétonitrile	amb.	20	90	+ 4
DMF	amb.	10	95	+ 3
Dioxane	80	12	15	-
DMSO	amb.	3	95	- 0,6
Sans solvant	amb.	4	100	- 18

a) Conditions opératoires : 5mM de 1, 5mM de 2, 0,05mM de $PdCl_2$ (+) diop, 0,25mM de Ph-O-Na.

b) Addition de 3ml de solvant.

Les solvants aprotiques non polaires oxygénés (éthers) ralentissent la réaction et affaiblissent l'induction asymétrique par rapport aux solvants de polarité semblable non oxygénés (chloroforme, benzène). Les solvants dipolaires aprotiques, tels le DMSO favorisent l'évolution de la réaction. Ainsi, l'utilisation du DMSO facilite la réaction de l'acétate d'allyle et la réactivité de substrats peu acides comme l'atropaldéhyde.
L'induction asymétrique mesurée varie relativement beaucoup, traduisant probablement des modifications de structure de l'intermédiaire catalytique réactif.
Des interprétations de ces résultats seront apportées dans le quatrième chapitre, sur les bases des propriétés complexantes des solvants (pouvoir coordinant) et de leurs caractéristiques physiques (constante diélectrique, polarité).

4) Etude de différents systèmes de catalyseurs.

Quelques essais préliminaires nous permettent les remarques suivantes :

- les complexes du nickel tels que $NiCl_2(P\emptyset_3)_2$ et $NiCl_2$(+)diop sont inactifs dans la réaction d'allylation.
- pour qu'un complexe de palladium soit catalytiquement actif, il doit contenir un ligand organique tel une phosphine : en effet, en présence de $PdCl_2$ et C_6H_5ONa, on n'observe pas de réaction.

Compte tenu de ces deux observations, nous avons étudié la réactivité de différents catalyseurs de Pd(II) et de Pd(0) ; les quelques points communs observés nous ont ensuite incités à comparer l'évolution des réactions effectuées avec des complexes précurseurs de chaque type.

a) Systèmes catalytiques chiraux

C'est au niveau du complexe intermédiaire actif que se réalise l'induction asymétrique. Il convient donc, dans le système catalytique précurseur, d'introduire les éléments chiraux qui se retrouveront dans le complexe actif. Pour obtenir une induction asymétrique, on peut, a priori, inclure un composé auxiliaire chiral soit dans le complexe précurseur, soit dans le milieu réactionnel où ce composé deviendrait ligand du complexe intermédiaire actif.

Nous avons essayé des complexes de Pd(II) contenant, comme ligands chiraux, des phosphines ou des β-dicétonates. Nous n'avons pu préparer des complexes de Pd(O) chiraux ; nous avons donc utilisé des systèmes formés de complexes de Pd(O) achiraux accompagnés de ligands chiraux.

Des résultats expérimentaux se dégagent les points suivants (tableau 6 et 7) :

- le ligand phosphine chirale fournit une induction asymétrique ; le ligand β-dicétonate est inopérant.
- l'addition à un complexe inactif Pd (β -dicétonate)$_2$ ou PdL_4 d'une phosphine chirale permet de retrouver à la fois réactivité et induction asymétrique.

T a b l e a u 6

Réaction 1 + 2 → 3 [a] à l'aide de catalyseurs chiraux du palladium (II)

Pd Xa Lb	Temp. (°C)	Temps (hr)	Rdt. Chim. (%)	$[\alpha]_D^{25}$ ($CHCl_3$)
$PdCl_2$(+)diop [b]	amb.	4	100	- 18
$PdCl_2(P\emptyset_2$-O-menthyl$)_2$	amb.	12	70	+ 4
Pd $(tfacCam)_2$ [c]	60	15	0	-
$Pd(facCam)_2$+PhONa [b]	60	3	0	-
$Pd(facCam)_2$+Ph-ONa+dppe [d]	60	24	100	≃ 0
$Pd(tfacCam)_2$+dppe [e]	60	15	80	≃ 0
$Pd(tfacCam)_2$+diop [e]	amb.	0,25	85	+ 7

a) 5mM de 1 + 5mM de 2

b) 0,05mM de catalyseur + 0,20mM de Ph-O-Na.

c) 0,05mM de catalyseur.

d) 0,05mM de catalyseur + 0,20mM de Ph-O-Na + 0,2mM de (dppe).

e) 0,05mM de catalyseur + 0,1 à 0,2mM de phosphine.

Tableau 7

Réaction 1 + 2 ⟶ 3 [a] sous l'influence de systèmes catalytiques achiraux du palladium

Catalyseur	Temp. (°C)	Temps (hr)	Rdt. Chim. (%)	$[\alpha]_D^{20}$ $CHCl_3$
$Pd(dppe)_2$	60	48	50	-
$Pd(P\phi_3)_4$	amb.	0,5	100	-
$Pd(dba)_2$	60	12	0	-
$Pd(dba)_2$ + (+) diop [b]	60	60	85	+ 3,0
	15 [c]	15	70	- 5

a) 5mM de 1 + 5mM de 2 + 0,05mM de catalyseur.

b) 0,05mM de (+)Diop.

c) 2 = acétate d'allyle.

b) Comparaison de l'activité catalytique des complexes de Pd (II) et Pd(0)

L'évolution de la réaction d'allylation de l'acétyl-2 cyclohexanone par l'éther de phényle et d'allyle catalysée par le système $PdBr_2(dppe)_2/PhONa$ et par $Pd(dppe)_2$ est différente. La réaction est plus rapide avec le premier système catalytique (temps de demi-réaction 24 heures à température ambiante) qu'avec le complexe de Pd(0) (40 heures). L'aspect du mélange

réactionnel est aussi différent : avec le complexe de Pd(O), la solution est homogène, limpide, jaune pâle tout au long de la réaction ; dans l'essai avec le Pd(II), le milieu réactionnel très rapidement vert foncé laisse déposer un précipité noirâtre sur les parois du récipient ; il s'agit de l'accumulation de palladium métallique, consécutive à une réduction et décomposition du complexe. Cette différence de réactivité n'exclut pas un complexe intermédiaire réactif commun. Cependant, s'il y a intermédiaire commun, c'est le chemin réactionnel pour y parvenir - différent dans chacun des cas - qui impose sa vitesse de réaction.

5 - Modification du substrat.

L'essai de différents réactifs nucléophiles dans la réaction d'allylation a pour but de comparer leur réactivité et d'évaluer l'induction asymétrique réalisée.

a) Efficacité comparée des réactivités des cyclohexanone et cyclopentanone substituées vis-à-vis des systèmes catalytiques au Pd(II) et Pd(O).

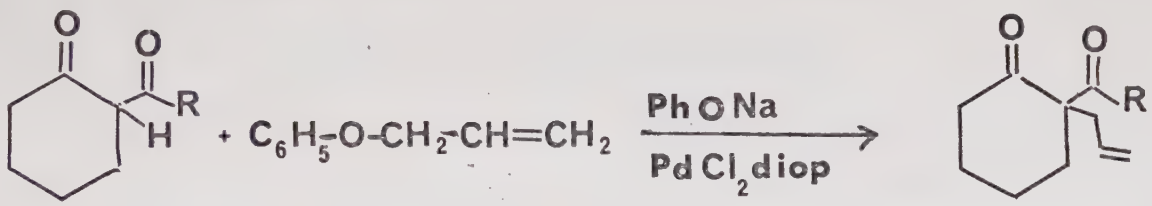
L'examen du tableau 8 indique que la réactivité semble liée à l'acidité du substrat. L'allylation de l'acétyl-2 cyclohexanone (pk 10) est plus rapide que l'allylation des carbomethoxy et carboéthoxy-2 cyclohexanones (pk 11,5). De même, avec le système catalytique $Pd(dba)_2$+(diop), c'est

l'acétyl-2 cyclopentanone (pk 8) qui est plus réactive (temps de demi réaction 10 minutes à température ambiante) que l'acétyl-2 cyclohexanone (temps de demi réaction 0.5 heure).

Le système (Pd(O) + diop) est meilleur catalyseur que le système (Pd(II) + phénate) pour l'allylation de l'acétyl-2 cyclopentanone (tableau 9).

Tableau 8

Allylation asymétrique d'alkyl-2 cyclohexanone 1 a)



1 2 3

R	Température (°C)	Temps (hr)	Rdt. Chim. (%)	$[\alpha]_D^{25}$ ($CHCl_3$)
- CH_3	amb.	4 b)	100	- 18 ± 0,5
- OCH_3	50	17	70	- 1 ± 0,5
- OC_2H_5	amb.	15	40	- 5 ± 0,5

a) Conditions opératoires (1): 5mM ; (2): 5mM ; ($PdCl_2$(-)diop): 0,05mM et (C_6H_5ONa): 0,2mM.

b) Temps de 1/2 réaction : 0,5hr.

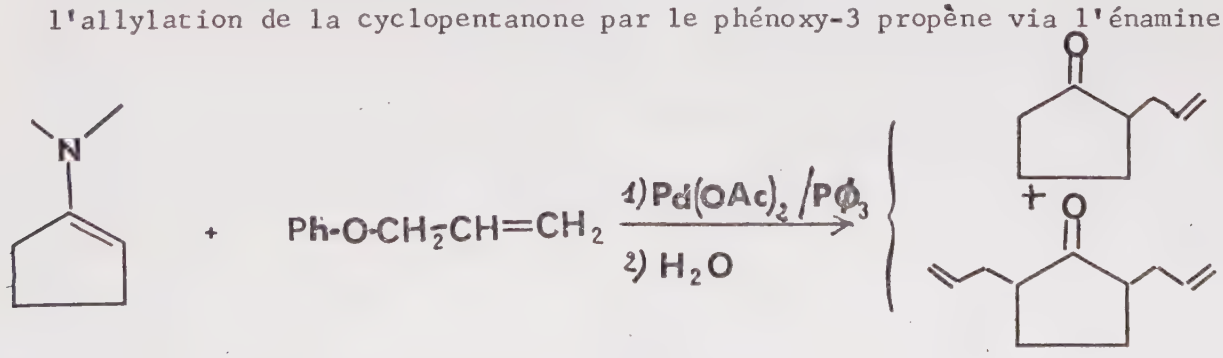
Tableau 9

Allylation de l'acétyl-2 cyclopentanone par des complexes de Pd(II) et Pd(0).

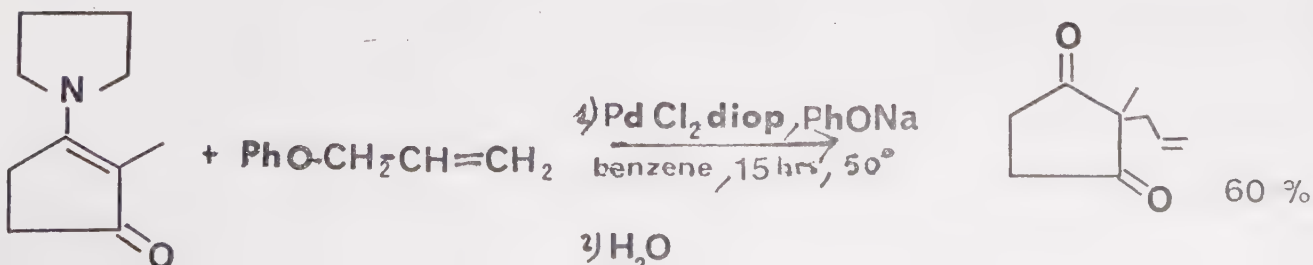
Système catalytique	Temps ½ réaction	Temps (hr)	Rdt. Chim (%)	$[\alpha]_D^{25}$ ($CHCl_3$)
$PdCl_2$(-)diop	4	15	70	- 0,08 ± 0,05
$Pd(dba)_2$ + (-) diop	0,2	0,5	90	- 1,4 ± 0,2

b) Allylation des énamines de β-dicétones.

La mise au point d'une bonne méthode de C-alkylation de β-dicétones cycliques est importante car les procédés classiques d'alkylation conduisent à une grande proportion de O-alkylation. L'alkylation des cétones via leurs énamines présentée par Stork constitue une solution du problème. Une autre voie a été indiquée par Moritani qui réalise l'allylation de la cyclopentanone par le phénoxy-3 propène via l'énamine (48) :

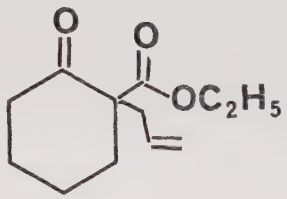


Nous avons appliqué cette réaction à l'allylation de l'énamine de la méthyl-2 cyclopentanedione-1,3.



c) Evaluation de l'induction asymétrique.

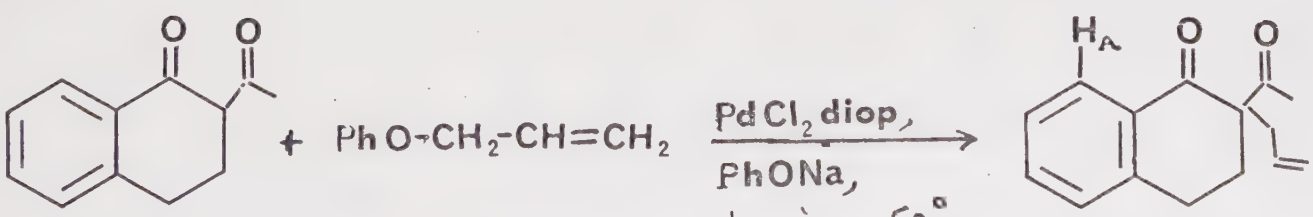
Tous les composés optiquement actifs que nous avons obtenus n'ont jamais été dédoublés ; nous avons utilisé des réactifs de déplacement chimique chiraux à savoir le tris-(trifluorométhylcamphorato)-europium $\left[(tFacCam)_3Eu\right]$ et le tris-(dicampholylmethanato)-europium $\left[(DCM)_3Eu\right]$ pour la mesure de la pureté énantiomérique des produits obtenus. Dans le composé 4, nous avons réussi, avec le $(tFAcCam)_3Eu$ à séparer les signaux des protons méthyléniques terminaux de chacun des énantiomères. L'intégration est peu précise et indique une pureté énantiomérique de $7 \pm 4\%$.



4

Devant la difficulté d'évaluation des inductions asymétriques, nous avons recherché des substrats subissant l'alkylation et dont la pureté énantiomérique des produits est mesurable par l'examen en r.m.n en présence des réactifs de déplacements chimiques chiraux précités.

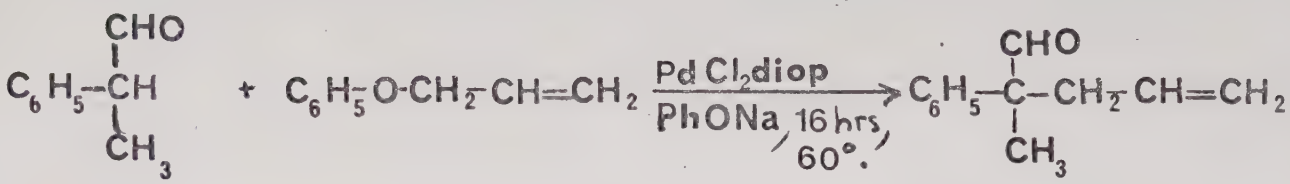
Ainsi, la réaction sur l'acétyl-2 tétralone-1 fournit un composé 5 $[\alpha]_D^{24}$ - 33,4 (c 3, $CHCl_3$), ce qui correspond à une pureté énantiomérique de $10 \pm 5\%$, évaluée en r.m.n. par examen du doublet du proton H_A, déplacé et



5

dédoublé après addition de $(DCM)_3Eu$. Curieusement, la même réaction effectuée sans solvant produit le composé **5** dont le pouvoir rotatoire, mesuré dans les mêmes conditions est de - 5,0° (soit une pureté énantiomérique 6 fois plus faible).

L'allylation asymétrique de l'atropaldéhyde a été réalisée :



(70 %)

Ici encore la situation est très favorable pour l'analyse de la pureté énantiomérique, par examen du signal du proton aldéhydique, qui est un singulet dédoublé très déplacé vers les champs faibles, avec $Eu(DCM)_3$. La pureté énantiomérique est évaluée à 8 ± 4%.

L'étude des différents paramètres intervenant dans la réaction nous a permis de tirer des conséquences quant au mode d'action de chacun d'eux. Leur regroupement nous permettra, dans le chapitre suivant, de préparer des hypothèses pour le mécanisme de la réaction prise dans son ensemble.

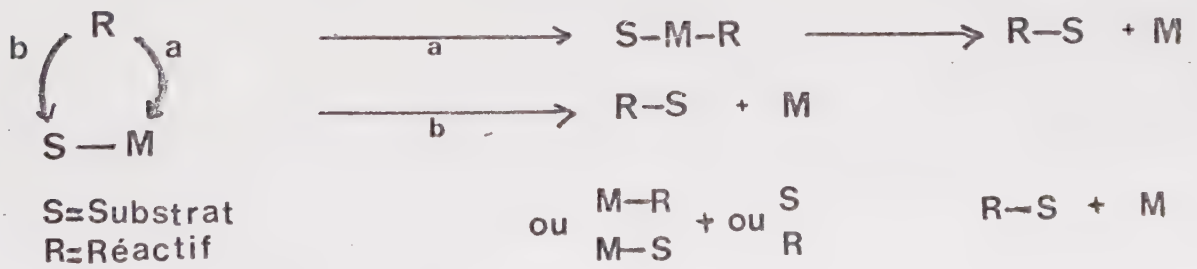
QUATRIEME CHAPITRE

Elaboration d'un mécanisme catalytique d'allylation en présence de complexes de palladium.

"Les théories que l'on propose sont certainement aussi peu satisfaisantes les unes que les autres, car elles ne résistent pas à l'épreuve du temps ; aucune n'a plus de chance de survivre."

(Arrhénius.)

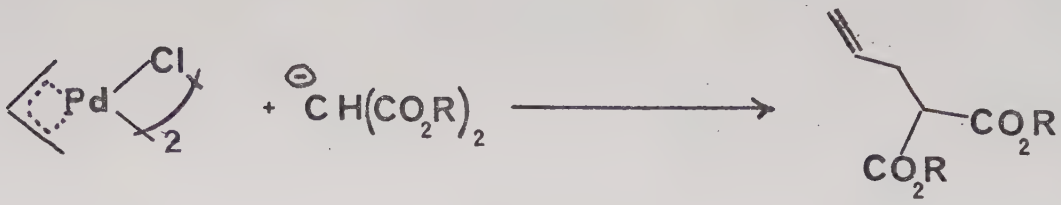
Il convient de définir le rôle du métal vis-à-vis des deux réactants. Le substrat (β-dicétone, β-céto-ester) et le réactif peuvent réagir après avoir été tous deux liés au métal (réaction entre ligands, voie a du schéma 1). On peut aussi imaginer la voie b où R ou S attaque l'autre composé déjà coordiné au métal (réaction sur un coordinat).



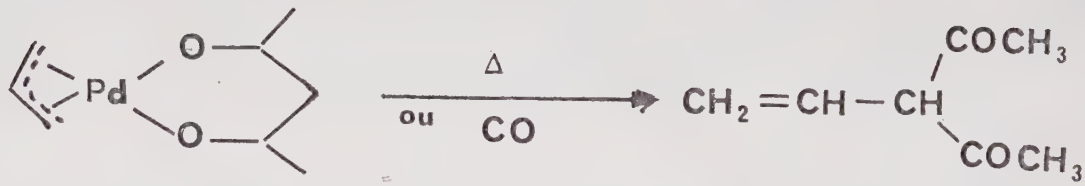
Chacune des propositions a été formulée à propos de l'interprétation des réactions d'alkylation de complexes π-allyliques de palladium par des anions.

I. Modèles d'allylation présentés dans la littérature.

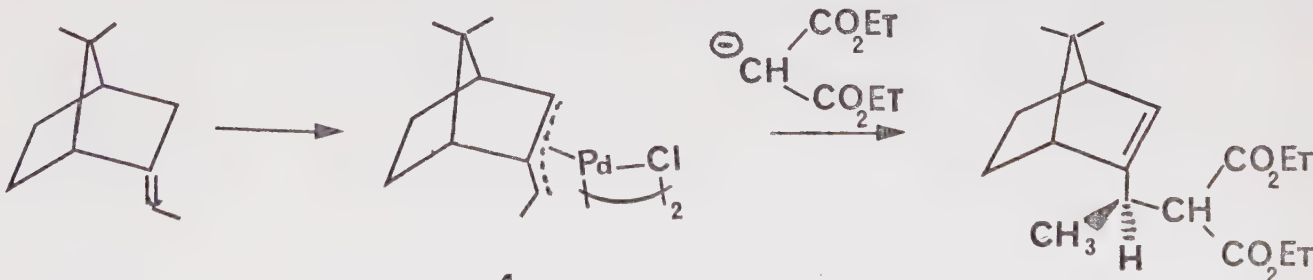
Tsuji a décrit l'allylation du chlorure de π-allyle palladium par l'anion du malonate d'éthyle (49) :



Il conçoit comme probable une coordination de l'anion malonate au palladium, qui précèderait ainsi le couplage des ligands ; le support d'une telle conception est la décomposition thermique du π-allyl-acétonylacétonato-palladium en allyl-acétyl-acétone (50):

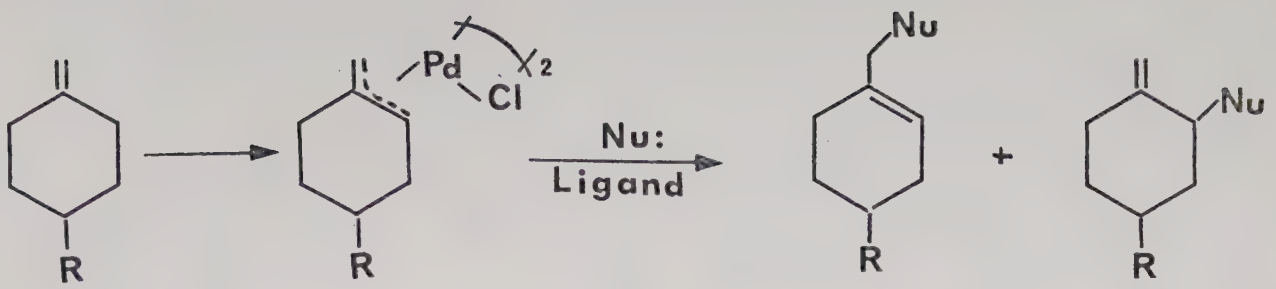


Les études de Trost menées sur l'alkylation du complexe π-allylique 4 préparé à partir de l'éthylydène-2 norpinane 3 fournissent les résultats



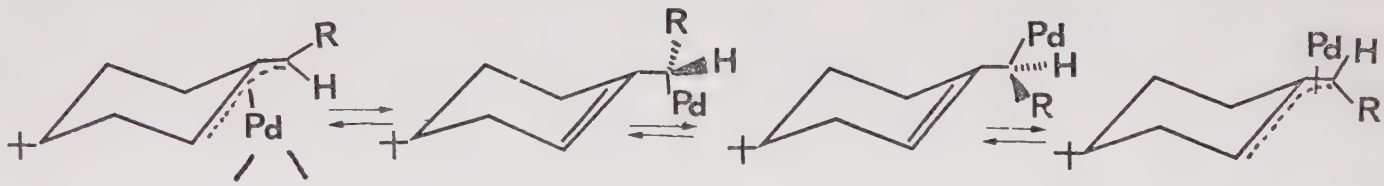
3 4 5

suivants : la stéréochimie du complexe formé est syn et l'attaque par l'anion a lieu par la face - pourtant encombrée - opposée au palladium, pour produire 5. Ceci implique une coordination préalable du réactif (51). D'autre part, l'alkylation du complexe 6 par un nucléophile fournit les



6 R = H, t.Bu. 7 8

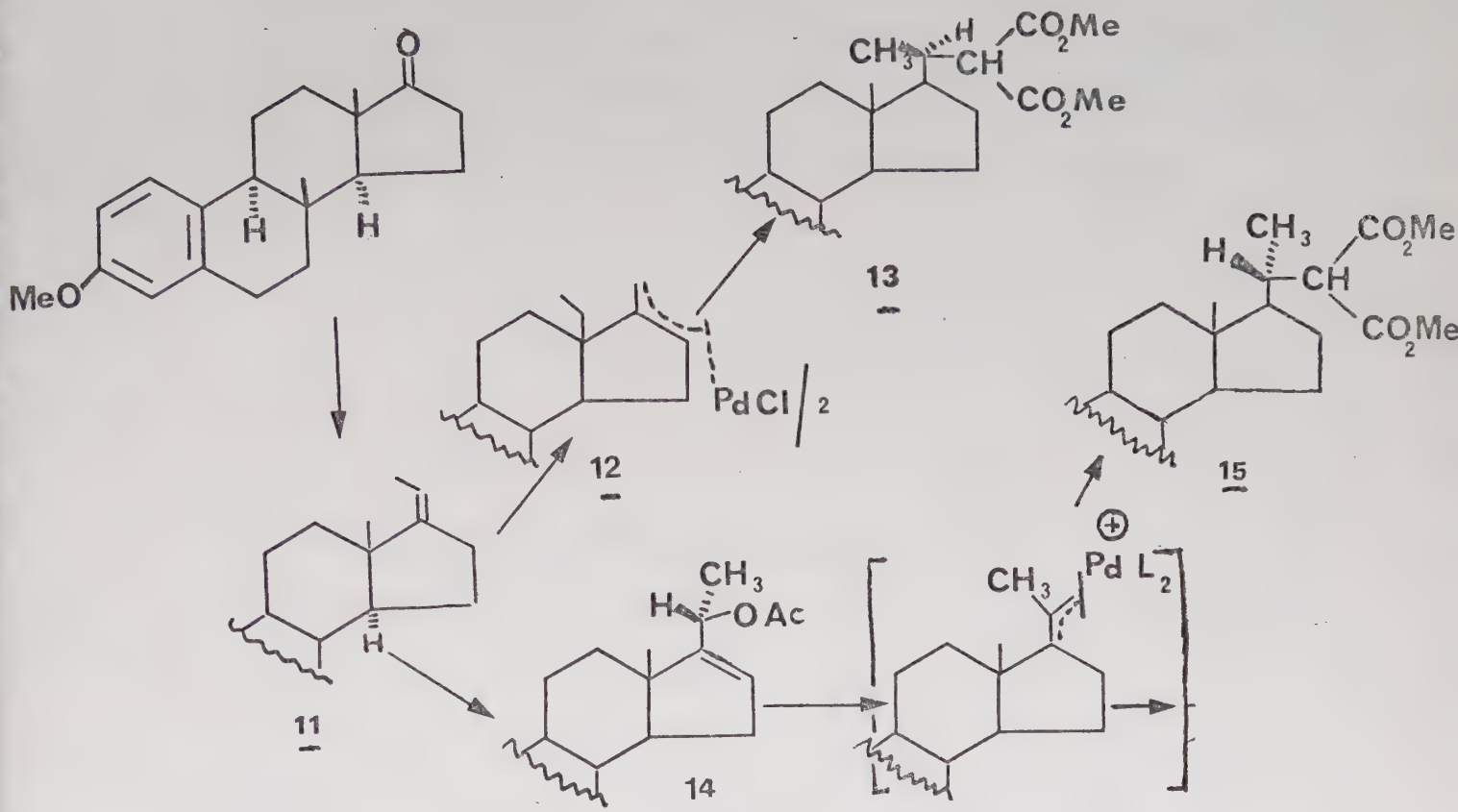
composés 7 et 8 résultant respectivement d'une attaque sur le carbone primaire et sur le carbone secondaire ; l'attaque primaire est favorisée quand le ligand est de petite taille ; c'est l'attaque secondaire qui est importante pour un ligand encombrant (52). Pour 6 (R = tBu), l'attaque par l'anion malonate en présence d'un ligand volumineux est axiale. D'autre part, si l'interconversion est rapide et si la vitesse d'alkylation



9 10

est lente, la stéréochimie de l'alkylation sur le cycle est indépendante de la stéréochimie du complexe π-allylique ; elle est déterminée par les vitesses respectives d'alkylation des deux complexes isomères 9 et 10. La réaction stoechiométrique du malonate d'éthyle sur le complexe 12 (préparé à partir du composé 11 lui-même obtenu de l'oestrone) conduit à 13 (résultant d'une attaque opposée au palladium), tandis que, dans des conditions catalytiques, l'autre isomère 15 est obtenu à partir de l'acétate 14. Il est ainsi difficile d'envisager la réaction d'un même

complexe π-allylique cationique comme intermédiaire dans les deux processus stoechiométrique et catalytique (53).



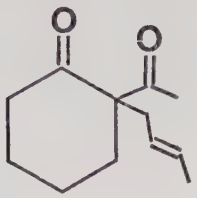
Les interprétations des réactions des complexes π-allyliques ne sont donc pas toujours uniques ou convaincantes.

II . Informations apportées par nos résultats expérimentaux et mécanisme d'allylation élaboré à leur lumière.

Un mécanisme pour l'allylation doit rendre compte de l'ensemble des faits que nous avons mis en évidence par les expériences décrites dans le chapitre précédent. Rappelons notamment que l'utilisation de C_6H_5-O-CH_2-CH=CH-CH_3 ou de son isomère C_6H_5-O-CH(CH_3)-CH=CH_2 comme substrat donne le même mélange isomérique de produits où le composé prépondérant

est l'isomère linéaire 16.

La réaction a donc un intermédiaire commun où l'isomérie de position du groupement phénoxy est perdue. C'est le cas d'un complexe à structure π-allylique 17, accessible à partir des deux éthers isomères.



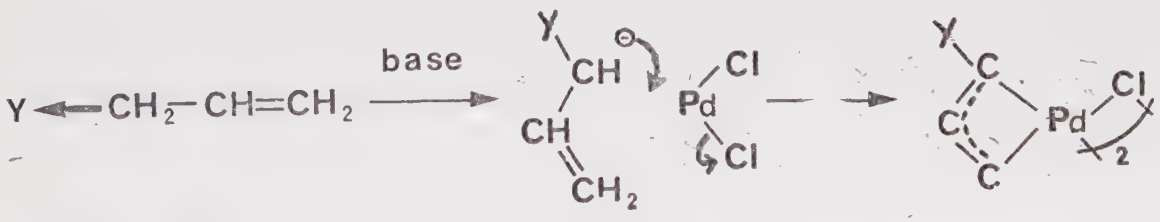
16

17

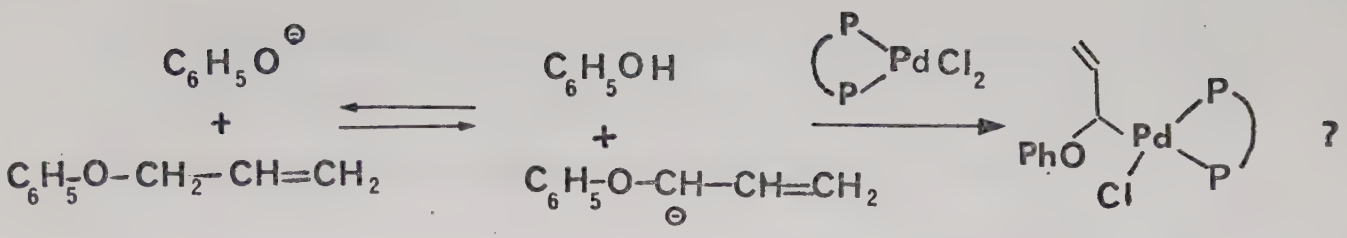
1) Formation du complexe π-allylique réactif.

Dans les réactions que nous avons étudiées les complexes de Pd(0) sont actifs, en présence de phosphines. Les complexes de Pd(II) le sont aussi après addition d'un cocatalyseur basique. Nous avons d'abord supposé que l'espèce active était un complexe de Pd(0), de type PdL_n.

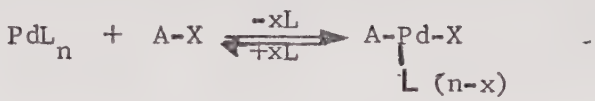
La réaction de formation du complexe π-allylique pouvait être envisagée de la manière suivante. Il est connu que tout composé possédant un hydrogène allylique activé par un groupement attracteur d'électrons peut former un complexe π-allylique (54,55) via son carbanion, selon :



De même, une base peut arracher l'hydrogène en α de la double liaison d'un complexe π-oléfinique du palladium pour donner le complexe π-allylique (44,56).



L'acidité des protons allyliques de l'éther de phényle et d'allyle est sans doute trop faible pour permettre la formation du carbanion, puis du complexe, surtout en l'absence de base, ce qui caractérise les réactions avec les complexes de Pd(0). Par contre, la propension de ces complexes à participer à des réactions d'addition oxydante est bien connue (57). La réaction



est fréquente et très souvent suivie de l'insertion d'une molécule organique dans la liaison Pd-A ou Pd-X. C'est pourquoi nous envisageons l'addition de l'éther de phényle et d'allyle sur un complexe de type PdL_n (L=phosphine, n=2 ou 3) :

Nous penchons pour une entité PdL_n où n=2 qui conduit à un complexe tétra-coordiné très probable dans la famille du palladium.

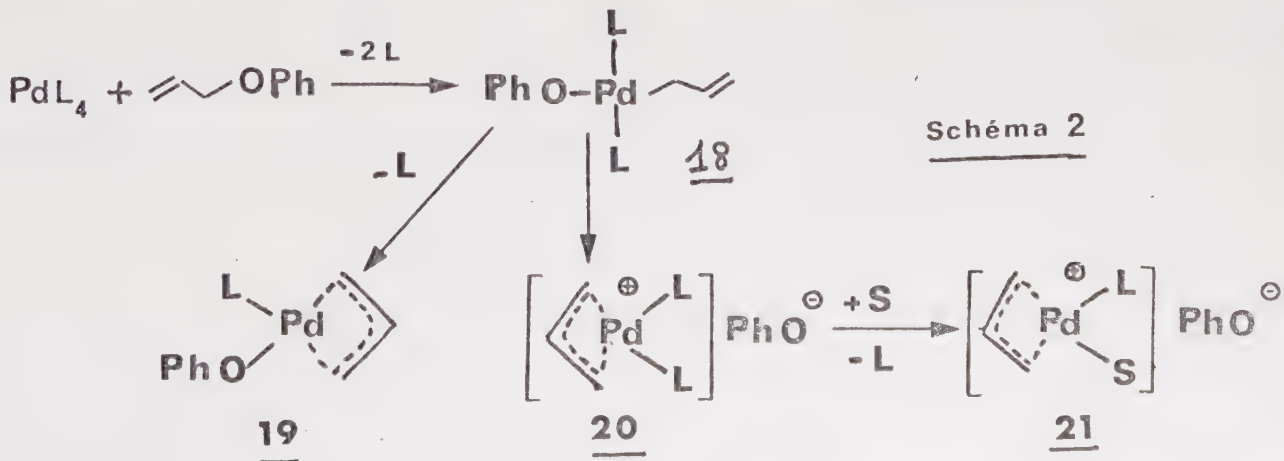


Schéma 2

L = phosphine ou phosphinate.

S = solvant.

Cette voie permettrait d'expliquer la non-activité des complexes analogues de nickel ; l'addition oxydante est en effet favorisée selon la séquence Ni < Pd < Pt . Les réactions avec les complexes du platine devraient être très aisées. Le coordinat π-allylique du complexe 18 est peu réactif vis-à-vis des nucléophiles. Une oléfine non activée ne subit que la réaction des réactifs électrophiles ; mais complexée à un métal (engagée dans une structure π-oléfinique ou π-allylique), elle accepte l'attaque des réactifs nucléophiles. L'évolution du complexe 18 vers l'une de ces structures fournirait un complexe actif neutre 19 ou cationique 20 (schéma 2), via l'élimination d'un des ligands L. Dans cette étape, la nature du réactif intervient au niveau de la facilité avec laquelle il subit l'addition oxydante. Si cette étape est la plus lente de tout le processus réactionnel, nos résultats indiquent, pour l'addition oxydante, une coupure aisée de la liaison éther C-OC_6H_5 et moins aisée de la liaison acétate C-OAc, la coupure de la liaison éther C-OMe devenant impossible.

Les complexes 19 et 20 sont munis d'au moins un ligand L (phosphine) assurant l'induction asymétrique.

L'absence d'induction asymétrique avec les complexes de Pd(II) achiraux + cocatalyseur chiral indique l'absence de ce dernier comme coordinat du complexe actif dans l'étape de formation de l'atome de carbone asymétrique. Ceci est en accord avec le mécanisme que nous proposons(schéma 3). Le rôle du cocatalyseur serait uniquement de transformer le complexe de Pd(II) précurseur en complexe de Pd(O).

Les amines ne jouent pas le rôle de ligand L et ne permettent pas la réaction à la différence d'une phosphine ou d'un phosphinate.

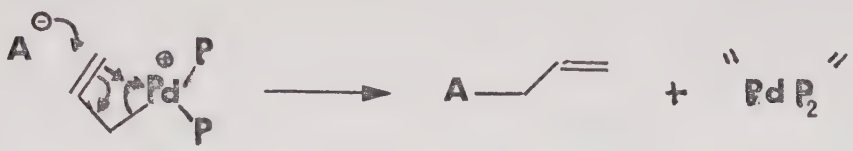
En admettant l'échange d'un ligand L par une molécule de solvant, le complexe réactif aurait pour structure 20, 21 (schéma 2). Les complexes cationiques 20 et 21 sont plus réactifs que le complexe neutre 19 vis-à-vis de l'action des réactifs nucléophiles, ce qui nous fait considérer leur intervention comme plus probable.

Les solvants complexants oxygénés (éthers) diminuent à la fois l'efficacité de la synthèse chimique et de la synthèse asymétrique, probablement par coordination et désactivation du complexe réactif. C'est en l'absence de solvant, ou avec des solvants à faible pouvoir coordinant (chloroforme, benzène) que les vitesses de réaction et les inductions asymétriques sont les plus importantes.

La présence d'une molécule de solvant, coordinat du complexe 21, permet la justification des variations d'activité et d'induction asymétrique observées dans les réactions en fonction de la nature du solvant. Le solvant , par ses propriétés ionisantes, peut exercer une influence sur la vitesse de formation du complexe π-allylique (addition oxydante). Le solvant est également à même de modifier suffisamment la stéréochimie du complexe pour influencer de façon relativement importante l'induction asymétrique - par ailleurs toujours faible en valeur absolue-.

2) Attaque nucléophile du coordinat allyle.

L'étape suivante est l'action d'un nucléophile sur l'entité électrophile (système π-allylique). Le système π-allylique est un acide mou ; la réaction aura lieu avec la partie nucléophile molle (carbone) de l'énolate. L'absence de O-alkylation et la direction exclusive de la réaction vers la C-allylation sont ainsi expliquées. Trost (58) a signalé que les anions "durs" des dithianes, des magnésiens, lithiens et cuprates ne sont pas réactifs vis-à-vis du système complexe π-allylique/phosphine.



L'anion A^- est produit à partir de l'acide correspondant AH soit par ionisation dans le milieu $AH \rightarrow A^- + H^+$, ou par action d'une base $AH + PhO^- \rightarrow A^- + PhOH$. Le schéma 3 décrit le mécanisme proposé. Le cycle catalytique où est formé l'anion permet d'expliquer que les acétates sont moins réactifs que les éthers de phényle, l'ion acétate étant moins basique que l'anion phénate. L'éther de méthyle et d'allyle, libérant l'anion méthyláte très basique devrait être actif. L'expérience montre qu'il n'en est rien, probablement parce que cet éther ne subit pas l'addition oxydante avec les complexes de Pd(O).

Nous n'avons pu élaborer de mécanisme satisfaisant qui rende compte des résultats avec un cycle catalytique faisant intervenir des complexes de Pd(II).

Nous n'avons pas d'interprétation de la variation de l'induction asymétrique avec la nature du cocatalyseur dans le cas de l'utilisation de complexes de Pd(II). Il y a probablement des échanges entre l'anion du cocatalyseur et l'anion du complexe π-allylique.

3) Réduction du complexe de Pd(II) en complexe de Pd(0).

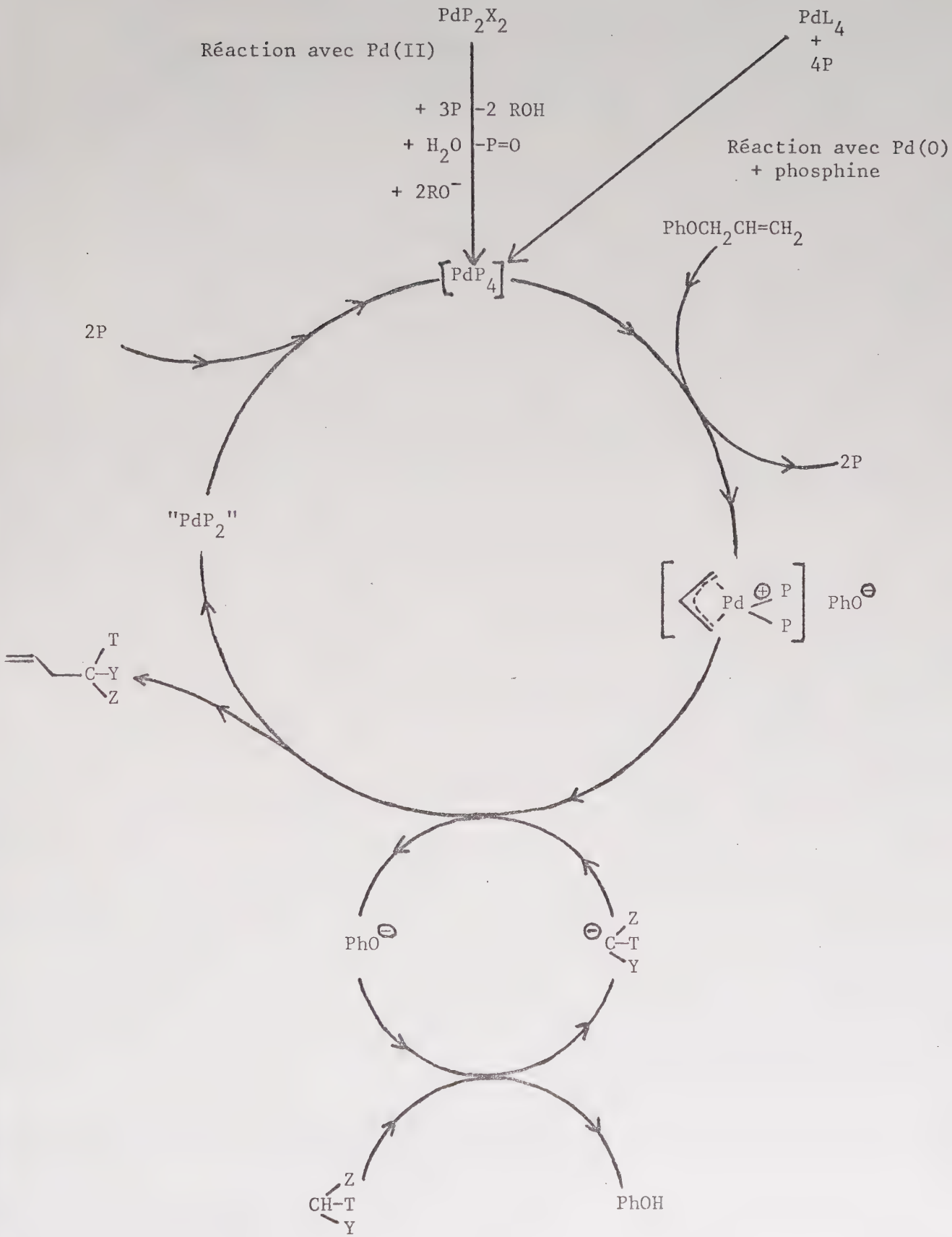
Le processus de la réduction du complexe initial de Pd(II) en Pd(0) proposé par Roffia et alii. fait intervenir un alcoolate ou un phénate selon (59) :

$$Pd\left(P\emptyset_3\right)_2 Cl_2 \xrightarrow{2\ RCH_2O^{\ominus}} Pd\left(P\emptyset_3\right)_2\left(OCH_2R\right)_2 \xrightarrow[-2RCH_2OH,\ -P\emptyset_3O]{3P\emptyset_3,\ HO} Pd\left(P\emptyset_3\right)_4$$

Les conditions que nous employons sont un peu différentes car nous n'utilisons pas d'excès de phosphine. Cependant, et ainsi que nous l'avons signalé, on observe fréquemment, avec l'emploi de complexes de Pd(II) un dépôt de palladium métallique, qui n'aurait pas trouvé de phosphine pour pouvoir entrer dans le cycle catalytique comme complexe. Les essais comparatifs avec les catalyseurs de Pd(II) et de Pd(0) indiquent une évolution plus rapide de la réaction pour les premiers. Or, avec les complexes de Pd(II), on utilise 4 moles de base (phénate) pour une mole de complexe. Si l'on suppose que deux anions phénate sont nécessaires pour effectuer la réduction Pd(II) et Pd(0), les deux autres molécules sont disponibles et augmentent ainsi la vitesse de formation du carbanion dans le second cycle catalytique. Dans ces conditions, la plus grande célérité des réactions catalysées par les complexes de Pd(II) est explicable.

Schéma 3

Mécanisme catalytique d'allylation.



Cette réaction d'allylation est d'une grande douceur quant à la température et la basicité du milieu utilisées. C'est une alkylation effectuée sans le concours de base ; des quantités catalytiques de base sont libérées lors de la formation du complexe, permettant ainsi l'activation du substrat.

Les synthèses asymétriques réalisées sont d'efficacité modeste. L'attaque du nucléophile sur le système π-allylique par la face opposée au palladium ne semble pas être propice à l'obtention de fortes inductions asymétriques, sans doute à cause de la trop grande distance entre les ligands chiraux et le centre prochiral. Des synthèses asymétriques plus efficaces peuvent être envisagées si le carbone asymétrique créé est situé sur le système π-allylique lui-même qui se trouve plus proche des ligands chiraux.

C O N C L U S I O N

Dans une réaction de synthèse asymétrique, l'étude des variations relatives de l'induction asymétrique permet souvent de préciser le mécanisme. Inversement, la connaissance du mécanisme réactionnel apporte des éléments à partir desquels il est possible d'agir sur les facteurs qui influencent l'induction asymétrique,de façon à accroître celle-ci.

En ce qui concerne la réaction d'aldolisation asymétrique que nous avons étudiée, nos résultats ne sont pas suffisants pour que nous puissions dégager les facteurs intervenant dans l'induction asymétrique; en conséquence, nous n'avons pu augmenter la pureté optique de l'ène-dione en agissant sur les paramètres de la réaction. Néanmoins, bien que Hajos ait mis au point un système conduisant à une réaction stéréospécifique, il ne propose pas un intermédiaire réactionnel qui explique cette haute stéréospécificité de façon satisfaisante.

Par contre, l'utilisation des complexes du palladium, et notamment ceux de Pd(0) autorise l'allylation, avec d'excellents rendements, des composés à hydrogène activé sans le recours d'une base. Les inductions asymétriques sont malheureusement faibles mais les variations relatives de l'induction asymétrique nous ont permis d'apprécier les facteurs intervenant sur la réaction de formation de la liaison C-C, et d'apporter des informations mécanistiques utiles. Ces résultats engagent à l'amélioration de l'induction asymétrique dans la réaction d'allylation et à l'isolement des complexes intermédiaires pour l'examen de leur stéréochimie.

" Sans cesse sur le métier remettez
votre ouvrage..."

(Boileau)

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

APPAREILLAGE

La chromatographie en phase gazeuse a été pratiquée sur un chromatographe Carlo Erba fractovap GI, le gaz vecteur étant l'azote.

Les spectres R.M.N. ont été effectués sur des appareils Jeol co 60Mc et Jeol H 100Mc. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, à partir du T.M.S. (tétraméthylsilane) pris comme référence interne. Les abréviations usuelles (s, d, t, q, m) ont été utilisées pour exprimer la multiplicité des signaux reportés. Les constantes de couplage sont exprimées en cps.

Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer (modèle 257).

Les mesures de pouvoir rotatoire ont été effectuées avec un polarimètre automatique Perkin-Elmer (modèle 141).

Les points de fusion ont été déterminés, pour partie avec un banc Köfler, et pour partie avec un microscope à platine chauffante Riechert.

Les complexes de palladium sont préparés sous atmosphère d'argon, de pureté 99,995% (qualité U-Air liquide), à l'aide d'une rampe à vide.

Les seringues (Becton et Dickinson) employées pour le prélèvement des liquides sont munies de verrous de sûreté permettant d'éviter tout contact des produits avec l'air.

Le chlorure de palladium est fourni par la Compagnie des Métaux Précieux.

PREMIER CHAPITRE

METHYL-2 CYCLOHEXANEDIONE-1,3 (60)

Elle est préparée par hydrogénation du résorcinol puis action de l'iodure de méthyle dans une solution aqueuse de soude.

F = 206°C (litt = 206-208°C)

Rdt = 55%

TRI-METHYL-2,5,5 CYCLOHEXANEDIONE-1,3 (61)

Elle est préparée par action de l'iodure de méthyle sur le dimédon en présence d'éthylate de sodium.

F = 162-164°C (litt = 163°C)

Rdt = 65%

METHYL-2 (OXO BUTYL 3')-2 CYCLOHEXANEDIONE-1,3

On porte à reflux, pendant 5h, 30g (240mM) de méthyle cyclohexanedione-1,3 et 25g (360mM) de méthyl-vinyl-cétone préalablement distillée dans 120ml de méthanol anhydre additionné de 2 pastilles de soude. La réaction est

effectuée sous atmosphère azotée. Après récupération du solvant sous vide, l'huile jaune obtenue est reprise par 250ml de chloroforme et 100ml d'eau. On sèche la phase organique et évapore le solvant. Le produit est purifié par passage sur colonne de silice (60 Merck, 80g) éluée par un mélange d'acétate d'éthyle-hexane (60 : 40). On récupère une huile . La pureté de la tricétone obtenue est vérifiée par C.P.V. sur colonne Apiezon L 15% (t = 180°C, débit azote = 30ml min^{-1}, temps de rétention : 6 min. 48 sec.

Rdt = 90%

TRIMETHYL-2,5,5, (oxobutyl-3')-2 cyclohexanedione-1,3.

Même méthode que précédemment.

Vérification de la pureté par C.P.V. sur Apiezon L 15% (t° = 180°C, débit azote = 30ml min^{-1}, temps de rétention = 7min. 36s.

Rdt. = 75%.

ESTER BENZYLIQUE DE LA L-PROLINE (62)

On dissout 4,5g (39mM) de L-proline dans 60ml d'alcool benzylique, et on refroidit cette solution à la température de -5°C. Tout en maintenant cette température et en agitant vigoureusement, on ajoute 10g de chlorure de thionyle, goutte à goutte. On poursuit l'agitation pendant 48 h à température ambiante. Après l'élimination de l'excès de $SOCl_2$ sous vide, on ajoute 250ml d'éther éthylique anhydre. Les cristaux blancs obtenus sont recristallisés dans l'éther.

F = 148 ° (litt. = 148-149°, éthanol)

Rdt = 76%.

REGENERATION DE LA SPARTEINE

4,22g (10 mM) de sulfate de spartéine sont dissouts dans 40ml de soude à 50% (obtenue à partir de 20ml de lessive de soude et 20ml d'eau distillée). On ajoute 20ml d'éther et on agite vigoureusement.

Après avoir séché la phase organique, l'éther est évaporé.

F = 30°C $[\alpha]_D^{2I}$ = -I6,20 (alcool) litt : -I6,42

Rdt = 93%.

CARBOBENZOXY-L-PROLINE (63)

On refroidit à 10°C, par un bain de glace, une solution de 1,15g (10mM) de L-Proline dans 5ml de NaOH 2N, vigoureusement agitée. 2,3g (12mM) de chloroformiate de benzyle et 3,5ml de NaOH 4N sont ajoutés simultanément et lentement à l'aide de 2 ampoules de Mariotte. L'agitation est poursuivie pendant 2h après addition. Après lavage à l'éther, la phase aqueuse est acidifiée par HCl concentré jusqu'à pH = 1 . Les gouttes d'huile obtenues sont extraites à l'acétate d'éthyle. Cette phase organique est lavée à l'eau, puis séchée au sulfate de sodium. L'huile incolore, obtenue après évaporation du solvant, est dissoute dans 12,5ml de tetrachlorure de carbone bouillant. L'addition de 25ml d'hexane froid provoque l'apparition d'un trouble. Des cristaux blancs précipitent après 6 jours à température ambiante.

F = 76°C (litt. = 76-77°C) $[\alpha]_D^{20}$ = - 60,8° (c = 5,0 dans acide acétique glacé).

Rdt = 70% litt. = -61,7° (c = 5,30)

HYDROXYDE DE TRI-n(BUTYL)BENZYL AMMONIUM

Une solution de soude 2M est versée sur 300 g de résine IRA-400 (1,5 méq. Cl^-/g) jusqu'à ce que le test à l'argent nitrique sur l'éluat soit négatif. La résine est lavée à l'eau distillée jusqu'à neutralité. Une solution de 30 g de bromure de N-benzyl tri-n-butylammonium dans 50ml d'eau est versée sur la colonne, et l'éluat basique (éluant eau distillée) d'hydroxyde d'ammonium est recueilli, et titré en HO^- par volumétrie acidobasique.

POLYMERE NITROCHLORO METHYLE ESTERIFIE PAR LA L-PROLINE

Cinq étapes y conduisent à partir d'un copolymère de styrène et de divinyl benzène, sous forme de grains de 200 à 400 mesh.

- Chlorométhylation du copolymère :

Faire gonfler 25g de polystyrène à 2% de divynyl benzène dans 240ml de chloroforme pur en agitant pendant 1h, puis refroidir à 0°C. On y ajoute une solution froide de 4ml de $SnCl_4$ anhydre dans 25ml de chlorométhyle méthyle éther et on agite pendant 30mn à 0°C. Le mélange est filtré, lavé avec 50ml de méthanol dénaturé/eau (3 : 1) puis 500ml de méthanol dénaturé/HCl 3N (3 : 1). Les grains obtenus sont lavés en passant progressivement de l'eau au méthanol dénaturé puis au méthanol de 100%. Le produit est séché sous vide à 80°C.

Le taux de chlore qu'il contient est dosé pour une méthode de Vollhard modifiée. L'augmentation de la proportion de $SnCl_4$, dans l'éther chlorodiméthylé, par rapport au polymère conduit à des résines de plus en plus chlorées.

- Nitration du polymère chloré :

50ml d'acide nitrique fumant sont refroidis à0°C par un bain de glace. On ajoute, à cette solution fortement agitée, 5g de polymère chlorométhylé. Lorsque l'ensemble est pris en masse, on verse le mélange sur de la glace pilée. Les grains clairs sont filtrés et lavés en passant progressivement de l'eau au dioxane puis au méthanol. Ils sont séchés sous vide à 80°C.

- Estérification du polymère nitrochlorométhylé par la L-proline.

8g de polymère, 3g de prolinate et 1,7ml de triéthylamine sont portés à reflux dans 70ml d'acétate d'éthyle sous agitation mécanique pendant 2 jours et 3 nuits. On ajoute alors 2,4ml d'acide acétique et 5,6ml de triéthylamine dans 20ml d'acétate d'éthyle et on poursuit le chauffage pendant encore 4h. La résine est filtrée puis lavée en passant progressivement de l'acétate d'éthyle à l'éthanol puis à l'eau et au méthanol. Elle est séchée sous vide à 80°C.

- Régénération de la fonction amine de la L -proline.

On agite pendant 5h à température ambiante 6,5g de polymère précédent dans 19,5ml d'acide bromhydrique à 30% dans l'acide acétique.La suspension est alors diluée par 16,25ml d'acide acétique, puis filtrée et lavée en passant progressivement de l'acide acétique à l'éthanol

puis au diméthylformamide. Le brom hydrate obtenu est neutralisé par agitation pendant 15mn dans 1ml de triméthylamine + 10ml DMF. Le polymère est filtré et lavé au DMF. La titration des ions Br^- contenus dans le filtrat permet d'évaluer le nombre de groupes carbenzoxy éliminés, donc le nombre de groupes proline fixés sur la résine.

REACTION DE CYCLISATION - MODE OPERATOIRE STANDARD.

Dans un erlen rodé équipé d'un réfrigérant sont introduits 5g (25mM) de tricétone et 1,5g (13mM) de catalyseur organique dans 70ml d'acétonitrile et 8ml d'acide perchlorique 1N. Après avoir mis sous azote, on agite en chauffant à la température voulue. En fin de réaction, on ajoute au mélange réactionnel 80ml d'une solution de chlorure de sodium saturée, on filtre et on extrait le filtrat à l'éther. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de carbonate de sodium à 10%, 2 fois à l'eau, puis séchée. Après évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine (80g, activité III) ; le chloroforme pur élue très rapidement la cétone conjuguée dont la pureté chimique est analysée par C.P.V.. Après avoir chassé le chloroforme, on récupère une huile qui cristallise dans l'éther. L'avancement de la réaction est contrôlé par l'analyse C.P.V. d'un prélèvement de 2ml, traité par 5ml de chlorure de sodium saturé. Apiezon L 15% (t° colonne : 180°C, débit azote : $30 ml min^{-1}$, temps de rétention : 14min. 24sec.).

Rdt : 68% , F = 70°C

DEUXIEME ET TROISIEME CHAPITRES

COMPLEXES DU PALLADIUM (II).

Le chlorure de palladium utilisé est un produit commercial Fluka.

L'exactitude de tous les complexes est contrôlée par microanalyse.

$(C_6H_5CN)_2\ PdCl_2$

Ce composé se prépare selon la méthode de KHARASH (64). On met en suspension 2g de chlorure de palladium dans 60ml de benzonitrile sec, distillé avant utilisation.

On chauffe à 100°C pendant 3 heures, au cours desquelles le chlorure de palladium se dissout progressivement.

L'excès de $PdCl_2$ est filtré à chaud.

En laissant refroidir à température ambiante pendant 10 minutes la solution rouge foncé obtenue, un précipité orange apparaît. Il est filtré, lavé 4 fois avec 2ml d'hexane et séché sous vide.

L'addition d'hexane au filtrat provoque l'apparition d'un nouveau précipité, qui est aussi filtré, lavé à l'hexane et séché sous vide.

Rdt = 90 %

$(DPPE)PdCl_2$

La préparation de ce complexe est inspiré de HUDSON (65).

A une solution de 383mg (0,7 mM) de dichloro-bis (benzonitrile)-palladium dans 10ml d'acétone RP, on ajoute une solution de 400mg

(1 mM) de diphényl-phosphino-éthane dans 20ml d'acétone anhydre ; on agite quelques minutes à température ambiante : un précipité rose apparaît. Il est filtré, lavé deux fois avec 2ml d'acétone anhydre, essoré et séché sous vide.

Rdt = 80%

Analyse : $C_{26}H_{24}P_2PdCl_2$ Cal % C 54,22 H 4,17
Tr % C 50,21 H 4,87

$(DPPE)_2\ PdBr_2$

Ce complexe est préparé selon la méthode de CHATT (66).
On chauffe à reflux, pendant 10mn, 1g de diphényl-phosphino-éthane (2mM) et 45mg de chlorure de palladium (1mM) dans 50ml d'éthanol. On filtre à chaud pour éliminer les traces de $PdCl_2$ non dissoutes. Après refroidissement du filtrat à température ambiante, on ajoute une solution de 1g de bromure de sodium dans 10ml d'eau. Un précipité blanc apparaît. Il est recristallisé dans l'éthanol aqueux (9 : 1) pour donner le produit dibromé pur.

Rdt = 85 % F $\rangle$ 250°C

Analyse : $C_{26}H_{24}P_2PdBr_2$ Cal % C 46,99 H 3,61
Tr % C 46,35 H 4,03

(+)(Diop)$PdCl_2$

A une solution chaude de 383mg (1 mM) de dichlorobis-(benzonitrile) palladium dans 10ml d'acétone RP, on ajoute 500mg (1mM) de (+)Diop $[\alpha]_D$ + 12,4 (benzène, C=2) dissoute dans 10ml d'acétone RP chaude. La solution vire du marron au jaune. On chauffe au bain-marie (60°C) pendant 10mn puis on laisse refroidir la solution à température ambiante pendant 10mn. Un précipité jaune pâle apparaît. Il est filtré, lavé 2 fois avec 5ml d'acétone RP, puis essoré et séché sous vide pendant 2 heures.

Rdt = 83%

Analyse : $C_{31}H_{32}O_2PdCl_2$ Cal % : C 60,65 H 5,22

Tr % : C 60,61 H 5,31

$(P\emptyset_3)_2PdCl_2$

A une solution de 524mg (2mM) de $P\emptyset_3$ dissoute dans 15ml d'éthanol absolu, on ajoute 177mg (1mM) de $PdCl_2$, et on chauffe à reflux. Il se forme progressivement un précipité gris-vert abondant. Après 5H de chauffage, on filtre le précipité et on le sèche. Afin d'éliminer les traces de $PdCl_2$ restantes, on dissout le catalyseur obtenu dans 20ml de chloroforme à température ambiante, filtre l'insoluble et fait précipiter le catalyseur en ajoutant de l'éthanol au filtrat. Le précipité est à nouveau filtré et séché sous vide.

Rdt = 80%

$(t.Fac.Cam)_2Pd$ (75)

A une suspension de 632mg de $Ba(t.Fac.Cam)_2$ (1mM), préparé en faisant agir le 3-trifluoroacétyl-d-camphre sur une solution de chlorure de barium dans 150ml de chloroforme , on ajoute 384mg (1mM) de dichloro-bis(benzonitrile)palladium. On chauffe à reflux le mélange pendant 4 h en agitant vivement, puis on poursuit l'agitation pendant 8H à température ambiante. Après avoir filtré ce mélange, on évapore le solvant sous vide et le résidu obtenu est extrait à l'hexane bouillant. La solution hexanique est filtrée, puis concentrée et maintenue à 0°C pendant 24 h, temps pendant lequel des cristaux rouge-orangé apparaissent.

Rdt : 60% F décomp. = 240°

$(\alpha)_D^{23}$ = 179° ($CHCl_3$,). Cal % : C 47,95 H 4,69

Tr % : C 48,50 H 4,85

Analyse : $C_{24}H_{28}F_6O_4Pd$

Les complexes du palladium (II) décrits ci-dessus sont stables à l'air.

COMPLEXES DU PALLADIUM (O)

$Pd(DBA)_2$

Ce complexe est préparé selon Yoshio Ishii (67).

Dans un erlen meyer rodé équipé d'un réfrigérant, on chauffe à 50°C 30ml de méthanol contenant 2,34g (10mM) de dibenzylidène acétone et 1,75g (25mM) d'acétate de sodium. A cette solution chaude et limpide,

on ajoute 531mg de $PdCl_2$(3mM), et on poursuit l'agitation pendant 4H à 40°C. Il se forme un précipité marron-pourpre. On le lave plusieurs fois à l'eau et à l'acétone, puis on l'essore et le sèche sous vide.

Rdt = 85% F = 146°C

Ce complexe est stable à l'air .

Les complexes suivants Pd $(dppe)_2$ et Pd $(P\phi_3)_4$ se décomposent rapidement en présence de l'oxygène de l'air.

$(DPPE)_2$ Pd

Ce complexe est préparé d'après la méthode de Chatt (66).

Dans une première fiole de Schlenk, on met en suspension 2,6g (3mM) de $PdBr_2(Dppe)_2$ dans 230ml d'acétone. L'addition de 250ml d'eau permet au complexe de se solubiliser totalement dans le solvant eau-acétone : on obtient uneesolution incolore, que l'on purge et que l'on met sous argon. D'autre part, 320mg (7mM) de $NaBH_4$ sont dissouts avec 10ml de H_2O, dans une deuxième fiole de Schlenk mise aussi sous argon. A l'aide d'une aiguille, cette solution est transvasée dans la première : il se forme un précipité jaune citron. Après avoir agité pendant 15mn, on élimine le solvant sous argon et on sèche le complexe sous vide. Ce complexe a tendance à virer au rose rapidement, mais il conserve son activité.

Rdt : 75% Temp. décomp. = 148°

Analyse : $C_{52}H_{48}P_4Pcl$ Cal % : C 69,15 H 5,32
Tr % : C 68,98 H 5,40

$(P\emptyset_3)_4Pd$

Il a été préparé selon deux méthodes :

- l'une inspirée d'un procédé de Y. Ishii (67).

Dans une première fiole de Schlenk, on met en suspension 220mg de $Pd(dba)_2$ dans 10ml de benzène anhydre, maintenu une nuit sur tamis. Une partie du complexe se solubilise et donne une coloration pourpre. Dans une deuxième fiole de Schlenk, on dissout 524mg de $P\emptyset_3$ dans 2ml de benzène anhydre, et l'on obtient une solution incolore. Ces deux solutions sont purgées et mises sous argon. A l'aide d'une seringue, on injecte la solution benzénique de triphénylphosphine dans la première fiole. La couleur vire du pourpre au jaune-vert. On injecte 10ml d'acétone sec pour dissoudre les matériaux de départ restants. Puis on élimine l'acétone avec une seringue. Le complexe est alors précipité à l'hexane préalablement purgé et mis sous argon. On filtre sous argon le solvant (benzène + hexane) contenant l'excès de $P\emptyset_3$ (F : 80-84°C). Les cristaux jaune pâle sont séchés sous vide.

Rdt = 60%. Temp. décomp. = 102-103°C

Analyse : $C_{72}H_{60}P_4Pd$ Cal % : C 74,84 H 5,20
Tr % : C 72,63 H 5,37.

- l'autre inspirée d'un procédé de Malatesta et Angoletta (68).

Dans une fiole de Schlenk, on prépare une solution incolore de 5,2g (20mM) de $P\emptyset_3$ dans 10ml de benzène chauffé au bain-marie à 50°C ; on la purge et on la met sous argon. En faisant circuler un courant d'argon dans la fiole, on introduit rapidement 460mg (2mM) de $Pd(NO_3)_2$, en 3 fois pour éviter un trop gros dégagement de N_2O. La solution benzénique se colore en jaune et un précipité jaune-vert apparaît. Si

tout le palladium n'est pas dissout, ajouter éventuellement 10ml de benzène chaud supplémentaire mis sous argon. Filtrer le solvant sous argon. Reprendre le précipité à l'éthanol. Agiter quelques instants et filtrer à nouveau le solvant. Sécher les cristaux jaune-vert sous vide.

Rdt. = 50% Temp. décomp. = 100-102°C (litt. = 100-105°C)

Une troisième méthode, que nous n'avons cependant pas utilisée, consiste à faire agir $P\emptyset_3$ sur $PdCl_2(P\emptyset_3)_2$ en présence de CO.

ETHERS DE PHENYLE ET D'ALLYLE OU D'ALLYLES SUBSTITUES.

Leur pureté est contrôlée par chromatographie en phase gazeuse sur une colonne Apiezon L 15% (t° colonne = 110°C, débit azote 30ml $min.^{-1}$). Les spectres R.M.N. et I.R. des éthers connus coïncident avec les résultats décrits dans la littérature.

ETHER DE PHENYLE ET D'ALLYLE.

Il est préparé à la fois selon la méthode de Lauer et Filbert (70)

On dissout 1 équivalent de phénol dans de l'acétone sec (500ml pour 1M) contenant l'équivalent de K_2CO_3. Lentement, on ajoute 0,8 équivalent de bromure d'allyle. Après avoir chauffé à reflux pendant une nuit, le carbonate de potassium est filtré et l'acétone est chassé. Le liquide obtenu est repris à l'hexane, lavé deux fois avec NaOH 5%.

Après avoir vérifié en C.P.V. que tout le phénol ait disparu, on sèche la solution héxanique sur $MgSO_4$, on évapore le solvant et on distille.

Rdt. : 80% Eb_{12} = 75°C (Litt. Eb_{11} = 73°C)

ETHER DE PHENYLE ET DE CROTYLE.

La méthode est identique à celle utilisée précédemment, en utilisant le bromure de crotyle.

Rdt. = 60% Eb_{10} = 87-89°C (Litt. Eb_{12} = 95-98°C)

ETHER DE PHENYLE ET DE METHALLYLE.

Même procédé à partir du bromure de méthallyle.

Rdt = 55% Eb_{20} = 90°C (Litt. Eb_{10} = 89°C)

ETHER DE PHENYLE ET DE METHYL-3 PROPENYLE.

Même méthode que précédemment à partir du bromo-3 butényle

Rdt. : 49% Eb_{10} : 73-74°C

ETHER DE PHENYLE ET DE CINNAMYLE.

Même procédé que précédemment à partir du bromure de cinnamyle.

Rdt. : 60% F = 90°C (cyclohexane) (Litt. F = 66-66,5°C)

DI-ETHER DE PHENYLE ET DE BUTENYLE-2.

Même méthode à partir de 2 équivalents de phénol et de K_2CO_3 pour 0,8 équivalents de dibromure de butényle-2.

Rdt = 80% F = 75°C (éthanol) (litt. = 85°C)

ETHER DE BENZYLE ET D'ALLYLE (BENZYLOXY-3 PROPENE-1).

Il est préparé par la méthode de transfert de phase : on mélange 10,8g (0,1M) d'alcool benzylique et 10g (0,13M) de chlorure d'allyle dans 100ml d'eau et 100ml de chlorure de méthylène : on ajoute de bromure de tri-(n-butyl)-benzylammonium et on agite pendant 24H. La phase organique, une fois décantée, est lavée à l'eau distillée ; puis on évapore le solvant sous vide, et on reprend le résidu par 100ml d'hexane, auxquels on ajoute 3g (0,02M) d'anhydride phtalique et 5ml de pyridine : après reflux pendant 2H, et refroidissement, on filtre le mélange et on lave le filtrat avec de la soude 5% puis avec de l'eau ; on évapore le solvant et on distille le résidu : on obtient 10,5g d'éther.

Rdt : 70% Eb_{15} = 85°C

RMN (CCl_4) = 4,40 (2 protons CH_2 benzyliques)

ETHER DE METHYLE ET D'ALLYLE.

Il est préparé selon la méthode de Watanabe (7_I).

Un mélange de 6,4g (0,2M) de méthanol, 11,6g (0,2M) d'alcool allylique, 1g d'acétate mercurique et 1ml de H_2SO_4 concentré est chauffé dans un ballon

équipé d'une colonne de distillation très efficace ; après 1 heure de chauffage à reflux total, on recueille 6g de liquide (Eb = 43-44°C); une nouvelle distillation sur 0,5g d'anhydride phosphorique fournit 5,5g d'éther.

Eb = 42°C (litt. : Eb = 42-42,3°C).

ACETATE D'ALLYLE

A une solution de 1,1 équivalent de chlorure d'acétyle dans du benzène sec (200ml par mole), on ajoute, goutte à goutte, un mélange d'un équivalent d'alcool éthylique et de 1,1 équivalent de pyridine à température ambiante. La réaction est fortement exothermique; refroidir si besoin est, par un bain d'eau glacée. Quand toute l'addition est terminée, on rechauffe à reflux pendant une nuit. L'acétate d'allyle est séparé du benzène par distillation.

Eb_{76} = 103°C (litt.$_{76}$ = 103,5°C)

Rdt = 50%

Sels métalliques achiraux :

Nous avons utilisé plusieurs méthodes.

- Phénate de sodium:

Il est préparé selon KORNBLUM et LURIE ($_{72}$), par distillation de 96g (1,02M) de phénol dans la quantité minimum de méthanol (100 à 200ml) et addition d'une solution de 40g (1,0M) de soude dissoute dans la quantité minimum de méthanol aqueux à 80% (200 à 300ml). Le ballon est purgé à l'azote, puis les solvants sont évaporés à 50°C sous vide. Le précipité blanc obtenu est lavé deux fois à l'éther diéthylique pour éliminer le phénol restant. Il est filtré puis séché à 60°C sous 1mm de mercure pendant 12 à 24 h pour éliminer les dernières traces de solvants. On obtient 100g de phénate de sodium.

Rdt = 85%

BINAPHTOLATE DE SODIUM.

Le binaphtol est obtenu selon (73) par action d'une solution de 23g de $FeCl_3$ dans 60ml d'eau sur une suspension de 14,4g de β-naphtol dans 600ml d'eau (F = 220°C, Litt. 218°C) Rdt : 70%. Le naphtolate est préparé en dissolvant 5,72g (20mM) de β-dinaphtol dans le minimum de toluène à chaud et en introduisant lentement 0,86g (36mM) d'hydrure de sodium en agitant vigoureusement. Un précipité apparait. Chauffer le mélange quelques minutes, puis filtrer le précipité et laver à l'éther puis sécher sous vide. On recueille 5,28g de produit.

Rdt. : 80%

BENZYLATE DE SODIUM.

On dissout 10g (92mM) d'alcool benzylique dans le minimum d'éther. On ajoute 52g (86mM) d'hydrure de sodium par petites quantités à froid : la réaction est exothermique. Agiter vigoureusement , puis filtrer le précipité ; celui-ci est lavé plusieurs fois à l'éther puis séché sous vide à 50°C. On obtient 11,05g de produit.

Rdt. : 92%

PHENATE DE LITHIUM.

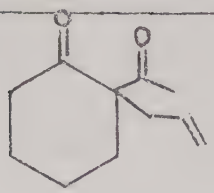
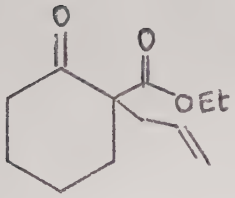
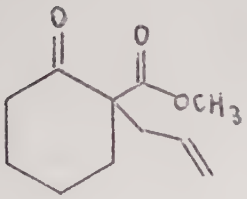
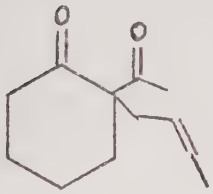
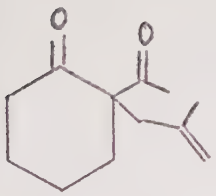
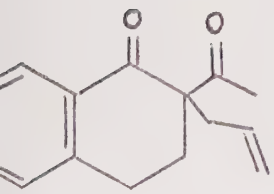
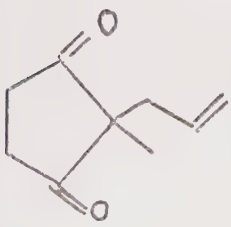
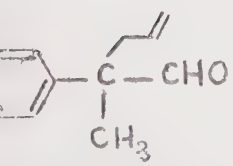
Même méthode que précédemment en utilisant l'hydrure de lithium et le phénol.

Rdt. : 89%

DIPHENATE DE BARIUM.

Même procédé à partir de 9,4g de phénol (100mM) et de 6,12g (12mM) d'hydrure de barium.

Rdt. : 75%

mposé allylé	Analyse R.M.N.
	CH_3 ; s ; C=CH ; m ; 5,34-5,75
	$\underline{CH_3}$-CH_2-CO ; t ; 1,25 CH_3-$\underline{CH_2}$-CO, q, 4,15 $\underline{CH}$=C, m, 5,5-6,0 $\underline{CH}$=CH_2, d, 4,98.
	OCH_3 ; s, 3,65, $C=CH_2$, 2m, 4,90, 5,03 $>C=CH$, m, 5,43-5,95
	CH_3CO , s, 2,1 CH=C , m , 5,1-5,8 CH_3-C=, d, 1,65
	CH_2=C, d, 4,65 CH_3-C=, s, 1,60 CH_3-CH_2CO, t, 1,22 CH_3-CH_2-CO, q, 4,10.
	CH_3-CO, s, 2,0. CH aromatique ortho, m, 7,9-8,1 CH aromatique meta, para, 7,0-7,6
	CH_2, d, 1,2-1,3 CH_2-CO, s, 1,6 CH_2=C, m, 3,9-4,1 CH=C , m, 4,3-4,8
	CH_3 , s, 1,36 CH_2, d, 2,6 CH=C , m, 4,8-5,9
olvant CCl_4	

DIPHENATE DE CALCIUM.

Même procédé à partir de 2,5g de phénol (26mM) et de 0,5g (12mM) d'hydrure de calcium.

Rdt. : 75%

SELS METALLIQUES OPTIQUEMENT ACTIFS.

(-)BINAPHTOLATE DE SODIUM.

Le binaphtol, préparé comme di-dessus, est préalablement dédoublé sous sa forme acide phosphorique par la cinchonidine selon JACQUES et FOUQUEY (73).

Analyse de l'acide phosphorique binaphtol : $C_{20}H_{13}O_4P$

$(\alpha)_D^{18} = -580°C$ (dans CH_3OH)

Cal % : 68,91 C 3,77 H

55 55% : 68,90 C 4,00 H

Le sel de sodium est effectué par action de 2NaH sur le (-)binaphtol dans le toluène à chaud.

(+)-FURFURYLATE DE SODIUM.

A partir de 10g de (+)phtalate de l'alcool furfurylique, on récupère l'alcool par action de NaOH 4N ; on dissout celui-ci dans le toluène à chaud et on ajoute un équivalent d'hydrure de sodium (74). Après 15mn de chauffage, on évapore le solvant, on lave le précipité à l'éther et on le sèche sous vide.

(-)-ISOPROPYLIDENE-2,3 THREITOLATE DE SODIUM.

Action de deux équivalents de soude pour un équivalent d'isopropylidène-2,3-(-) threitol en solution dans l'éther, évaporation sous vide de l'eau formée et du solvant , lavage à l'éther et séchage sous vide.

PHENATE DE TRI-(nBUTYL)BENZYL AMMONIUM

4,7g(50mM) de phénol sont dissous dans 100 ml d'une solution molaire d'hydroxyde de benzyl-tri-(nbutyl)ammonium.Cette solution est extraite 2fois par 50 ml de dichlorométhane.Après séchage de la solution ($MgSO_4$), l'évaporation du solvant fournit 18 g(80%)de phénate d'ammonium quaternaire.Cesel est utilisé sans purification ultérieure dans les réactions d'allylation.

ENAMINE DE LA PYRROLIDINE DE LA METHYL-2 CYCLOPENTANEDIONE-1,3.(28)

Dans un erlen équipé d'un Dean Stark, on chauffe à reflux 1 équivalent de dicétone avec 1,5 à 2 équivalents de pyrrolidine dans 300ml de benzène environ par M de dicétone. L'eau formée au cours des 5h de réaction est séparée par distillation azéotropique . Après évaporation sous vide du solvant et de l'amine en excès, le résidu solide est cristallisé dans un mélange benzène-éther.

Rdt. : 65% F = 94-96°C.

ENAMINE DE LA MORPHOLINE DE LA CYCLOHEXANONE.

Même méthode que précédemment. Le résidu liquide est distillé et conservé au réfrigérateur.

Rdt. : 80% Eb_{10} : 101°C (Litt. Eb_{12} = 104-106°C).

ENAMINE DE LA PYRROLIDINE DE LA CYCLOPENTANONE.

Même méthode que précédemment. Le résidu liquide est distillé et conservé au réfrigérateur.

Rdt. : 85% Eb_{13} : 82-84°C (Litt. Eb_{15} = 88-92°C)

ENAMINE DE LA PIPERIDINE DE LA METHYL-2 TETRALONE.

Même procédé que ci-dessus à partir d'1,5 équivalent de pipéridine. Le résidu solide est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

Rdt. : 75% F = 181-182°C

ENAMINE DE LA PIPERIDINE DE L'ATROPALDEHYDE.

Même méthode que ce-dessus. Le résidu liquide obtenu est distillé et conservé au réfrigérateur.

Rdt. : 75% Eb_4 = 117°C (Litt. Eb_{10} = 125°C)

Les β-dicétones C-alkylées de référence sont préparées par transfert de phase.

ALLYL-2 CYCLOHEXANE DIONE-1,3.

On fait réagir, sur 1 équivalent de β-dicétone, 1,5 équivalent de bromure d'allyle en présence de 0,3 équivalent de tri-(n-butyl)benzyl ammonium et 1 équivalent de soude en pastilles dans un solvant dichlorométhane-eau (2 : 1), à raison de 150ml d'eau environ par M de dicétone. La réaction est terminée lorsque la phase aqueuse basique devient neutre. L'éther d'énol formé est éliminé par lavage avec HCl 0,5N et le produit de départ restant est séparé par lavage de la phase organique à la soude 5% puis à l'eau.

On identifie, par chromatographie en phase gazeuse, la présence de mono- et di-allylé. Ils sont séparés sur colonne d'alumine éluée par un mélange hexane-acétate d'éthyle 2%.

Apiezon L 15% : t° colonne : 110°C -Débit azoté : 30ml min^{-1}

Temps de rétention : 50sec pour mono-allylé et 3mn pour di-allylé.

ALLYL-2 ACETYLACETATE D'ETHYLE.

Le procédé est identique au précédent.

L'identification des mono/di-allylés se fait sur la même colonne Apiezon L 15% (t° : 110°C, débit azote : 30ml min^{-1}, temps de rétention : 1mn pour mono-allylé et 2mn 20sec pour di-allylé).

REACTION D'ALLYLATION - MODE OPERATOIRE STANDARD.

Dans un récipient sont introduits le donneur d'allyle (5mM), l'accepteur (β.dicétone ou β.cétoester) (5mM) et éventuellement 2,5ml de solvant ; après avoir ajouté le système catalytique, on met sous azote et on agite à la température désirée. A l'issue de la réaction, on jette le mélange réactionnel dans 20ml d'hexane + 5ml d'eau.-La phase organique est filtrée, lavée avec une solution de soude glacée 0,1M, et à l'eau, puis séchée. L'évaporation du solvant laisse un résidu qui est chromatographié sur une colonne de silice ; l'hexane élue d'abord l'excès d'éther d'allyle, tandis qu'un mélange hexane/acétate d'éthyle (95 : 5) permet d'isoler le composé allylé, dont la pureté chimique est analysée par C.P.V..

L'avancement de la réaction est contrôlé par analyse C.P.V. du brut de réaction après dilution. De cette manière le temps de 1/2 réaction peut être déterminé assez aisément.

Apiézon L 15% (t° : 180°C, débit azote : 30ml min^{-1})

B I B L I O G R A P H I E

(1) - J.MORRISON et H.S.MOSHER, "Asymmetric Organic Reactions", Prentice-Hall, Englewood Cliffts, New Jersey (1971), P.14.

(2) - V.EDER, G.SAUER et R.WIECHERT, Angew.Chem.Intern.Ed., 10, 496 (1971).

(3) - Z.G.HAJOS et D.R.PARRISH (HOFFMAN-La-Roche), Ger.Offen.2, 102-632, 29 July 1973.

(4) - R.D.GILLARD, J.A.OSBORN, P.B.STOCKWELL et G.WILKINSON, Proc.Chem.Soc., 284 (1964).
- J.F.YOUNG, J.A.OSBORN, F.H.JARDINE et G.WILKINSON, Chem.Comm., (1965).
- F.H.JARDINE, J.F.YOUNG et G.WILKINSON, J.Chem.Soc., A., 1711 (1966).

(5) - L.HORNER, H.BUTHE et H.SIEGEL, Tetrahedron Lett., 4023 (1968).
- L.HORNER, H.SIEGEL et H.BUTHE, Angew.Chem., 80, 1034 (1968).

(6) - P.ABLEY et F.J.M.QUILLIN, Chem.Comm., 477 (1969).
- J.D.MORRISON, R.E.BURNETT, A.M.AGUIAR, C.S.MONOW et C.PHILIPPS, J.Amer.Chem.Soc., 93, 1301 (1971).
- T.P.DANG et H.B.KAGAN, Chem.Comm., 481 (1971).
- W.S.KNOWLES, M.J.SABACKY et B.D.VINEYARD, J.Chem.Soc., Chem.Comm., 10 (1972).
- Y.OHGO, S.TAKENSHI et , Bull.Chem.Soc.Japan, 44, 583 (1971).

(7) - B.BOGDANOVIC', Angew.Chem.Intern.Ed., 12, 954 (1973).

(8) - G.WILKE et al., Angew.Chem., 78, 157 (1966); Angew.Chem.Internat.Ed., 5, 51 (1966).

(9) - G.HATA, K.TAKAHASHI et A.MIYAKE, Chem.Comm., 1392 (1970).
- K.TAKAHASHI, A.MIYAKE et G.HATA, Bull.Chem.Soc.Japan, 45, 230 (1972).

(10) - G.HATA, K.TAKAHASHI et A.MIYAKE, J.Org.Chem., 36, 2116 (1971).
- K.TAKAHASHI, A.MIYAKE et G.HATA, Bull.Chem.Soc.Japan, 45, 1183 (1972).

(11) - W.ACKLIN, V.PRELOG et A.P.PIETO, Helv.Chim.Acta, 41, 1416 (1958).

(12) - Z.G.HAJOS, D.R.PARRISH et E.P.OLIVETO, Tetrahedron, 24, 2039 (1968).

(13) - L.VELLUZ, G.NOMINE, G.AMIARD, VITORELLI et J.CEREDE, C.R.Acad.Sci.Paris, 257, 3086 (1963).

(14) - B.C.BOYCE et J.S.WHITEHURST, J.Chem.Soc., 2022 (1959).

(15) - J.RUPPERT ,U.EDER et R.WIECHERT, Chem.Ber.,106,3636,(1973)

(16) - U.NEWMAN, Tetrahedron, 2, 88,(1958)

(17) - R.B.MERRIFIELD, J.Amer.Chem.Soc., 85, 2149 (1963).

(18) - Z.G.HAJOS et D.R.PARRISH, J.Org.Chem., 39, 1615 (1974).

(19) - D.J.BAISTED et J.S.WHITEHURST, J.Chem.Soc., 2340 (1965).

(20) - T.A.SPENCER, H.S.NEEL, D.C.WARD et K.L.WILLIAMSON, J.Org.Chem., 31, 434 (1966).

(21) - J.E.ELLIS, J.S.DUTCHER et C.H.HEATHCOOK, Synthetic Commun., 4, 71 (1974)

(22) - T.A.SPENCER et K.K.SCHMIEGEL, Chem. and Ind., 1765 (1963).

(23) - T.A.SPENCER, H.S.NEEL, T.N.FLECHTNER et R.A.ZAYLE, Tetrahedron Lett., 3889 (1965).

(24) - T.S.BOIKO, N.V.VOLKOVA et O.O.YASNIKOV, Chem.Abstr.,60,3964,(1964)

(25) - P.M.MAITLIS, "The Organic Chemistry of Palladium", Academic Press, New York (1971).

(26) - F.R.HARTLEY,"The Chemistry of Platinum and Palladium", Applied Science London (1973).

(27) - J.TSUJI, Accounts of Chemical Research, 2, 144 (1969); 6, 8 (1973).

(28) - G.STORK, J.Amer.Chem.Soc., 85, 207 (1963).

(29) - E.C.TAYLOR, G.H.HAWKS, A.McKILLOP, J.Amer.Chem.Soc., 90, 2421 (1968).

(30) - J.HOOZ, J.SMITH, J.Org.Chem., 37, 4200 (1972).

(31) - P.A.TARDELLA, Tetrahedron Lett., 1117 (1969).

(32) - N.KORNBLUM etAA.LURIE, J.Amer.Chem.Soc.,8I,2705,(I959)

(33) - H.O.HOUSE, "Modern Synthetic Reactions", 2nd edn, Benjamin, New York, N.Y. 1972, p.511.

(34) - G.N.SCHRAUZER, "Transition Metals in Homogeneous Catalysis",Marcel Dekker, New York (1971).

(35) - J.LUBEROFF, Advances in Chemistry Series, 70 (1968).
- D.FORSTER et J.F.ROTH, Advances in Chemistry Series, 132 (1974).

(36) - B.M.TROST et T.J.DIETSCHE, J.Amer.Chem.Soc., 95, 8200 (1973).

(37) - B.BOGDANOVIC', Angew.Chem.Intern.Ed., 12, 954 (1973).

(38) - G.CONSIGLIO, C.BOTTEGHI, C.SALOMON et P.PINO, Angew.Chem.Intern.Ed., 12, 669 (1973).

(39) - Y.TATSUNO, A.KONISHI, A.NAKAMURA et S.UTSUKA, J.C.S.Chem.Comm., 588 (1974).

(40) - H.NOZAKI, H.TAKAYA, S.MORIUTI et R.NOYORI, Tetrahedron, 24, 3655 (1968).

(41) - W.R.MOSER, J.Amer.Chem.Soc., 91, 1135 (1969).

(42) - T.ARATANI, Y.YOEYOSHI et T.NAGASE, Tetrahedron Lett., 1707 (1975).

(43) - J.TSUJI, H.TAKAHASHI et M.MORIKAWA, Kogyo Kagaku Zasshi, 69, 920 (1966).

(44) - B.M.TROST et P.E.STREGE, Tetrahedron Lett., 2603 (1974) et références qui y sont citées.

(45) - E.J.COREY et J.W.SUGGS, J.Org.Chem., 38, 3224 (1973).

(46) - J.TSUJI, Accounts of Chem.Research, 2, 144 (1969).

(47) - A.D.KETLEY, L.P.FISHER, A.J.BERLIN, C.R.MORGAN, E.H.GERMAN et T.R.STEADMAN, Inorg.Chem., 6, 657 (1967).

(48) - H.ONOUE, I.MORITANI et S.I.MURAHASHI, Tetrahedron Lett., 121 (1973).

(49) - J.TSUJI, H.TAKAHASHI et M.MORIKAWA, Chem.Abstr., 65, I5422g, (I966)

(50) - J.TSUJI, H.TAKAHASHI et M.MORIKAWA, Tetrahedron Lett., 1965, p.4387.

(51) - B.M.TROST et L.WEBER, J.Amer.Chem.Soc., 97, 1611 (1975).

(52) - B.M.TROST et P.E.STREGE, J.Amer.Chem.Soc., 97, 2534 (1975).

(53) - B.M.TROST et T.R.VERHOEVEN, J.Amer.Chem.Soc., 98, 630 (1976).

(54) - J.TSUJI, S.IMAMURA et K.KIJI, J.Amer.Chem.Soc., 86, 4491 (1964).

(55) - J.TSUJI, S.IMAMURA et K.KIJI, Bull.Chem.Soc.Japan, 40, 197 (1967).

(56) - A.D.KETLEY et J.BRAATZ, Chem.Comm., 169 (1968).

(57) - J.TSUJI, Accounts for Chem.Research, 2, 144 (1969).

(58) - B.M.TROST et T.J.FULLERTON, J.Amer.Chem.Soc., 95, 292 (1973).

(59) - P.ROFFIA, F.CONTI et G.GREGORIO, Chimia e Industria, 53, 361 (1971); 54, 317 (1972).

(60) - M.TISHLER et A.J.ZAMBITO, Organic Syntheses, 41, 56 (I96).

(61) - R.D.DESAI, J.Chem.Soc., 1079 (1932).

(62) - J.RAMACHANDRAN et C.H.LI, J. Org. Chem., 28, 173 (1963)

(63) - A.BERGER, J.KURTZ et E.KATCHALSKI, J.Amer.Chem.Soc., 76, 5552 (1954).

(64) - M.S.KHARASH, R.C.SEYLER et F.R.MAYO, J.Amer.Chem.Soc., 60, 882 (1938).

(65) - M.J.HUDSON, R.S.NYHOLM et M.H.B.SIDDARD, J.Chem.Soc., (A), 40 (1968).

(66) - J.CHATT, F.A.HART et M.R.WATSON., J. Chem. Soc.,2537 (1962).

(67) - Y.ISHII, Annals New York Acad. of Science, 114-120 (1974).

(68) - L.MALATESTA et M.ANGOLETTA, J.Chem.Soc., 1186,(1957).

(69) - S.D.ROBINSON et B.L.SHAW, J.Chem.Soc., 5002 (1964).

(70) - W.M.LAUER et W.F.FILBERT, J.Amer.Chem.Soc., 58, 1388 (1936).

(71) - W.H.WATANABE, L.E.CONLON et J.C.HWA, J.Org.Chem., 23, 1666 (1958).

(72) - N.KORNBLUM et A.P.LURIE, J.Amer.Chem.Soc., 81, 2710 (1959).

(73) - J.JACQUES, C.FOUQEY et R.VITERBO, Tetrahedron Lett., 4617 (1971).

(74) - M.BALFE,M.I.BWIN et J.KERYON,J.Chem.Soc.,3I4,(I94I)

(75) - V.SCHURIG, Inorg.Chem.,11,736 (1972).